

(54) BLOOD PLATELET ADHESION INHIBITOR

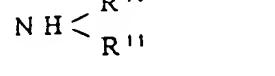
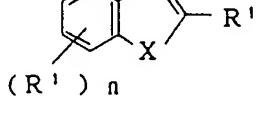
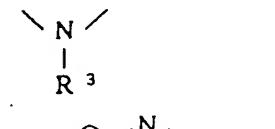
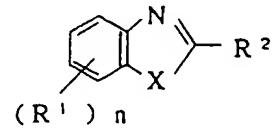
(11) 2-306916 (A) (43) 20.12.1990 (19) JP

(21) Appl. No. 64-128245 (22) 22.5.1989

(71) OTSUKA PHARMACEUT CO LTD (72) TAKAO NISHI(4)

(51) Int. Cl^s. A61K31/415, A61K31/425, A61K31/44, A61K31/445//C07D235/18,

C07D235/30, C07D277/66, C07D277/82, C07D401/12, C07D409/00, C07D417/00

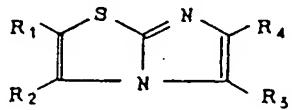
PURPOSE: To obtain a blood platelet adhesion inhibitor containing a benzazole compound or a salt thereof as an active ingredient.**CONSTITUTION:** The objective substance obtained by making a benzazole compound expressed by formula I (X is S or formula II (R³ is H, lower alkyl, etc.); R¹ is halogen, cyano, cyano-substituted lower alkoxy, etc.; R² is pyrrolyl or thienyl which may be substituted with lower alkyl, lower alkoxy which may have halogen as a substituent group on the phenyl ring, etc.; n is 0-2) or a salt thereof in an amount of 1-70wt.% based on the total composition contain, mixing normally used pharmaceutical ingredients therewith and formulating a pharmaceutical according to a conventional method. The inhibitor can be prepared in a form, such as tablet for oral administration, injection or suppository, and the dose thereof is 0.06-100mg/kg/day compound expressed by formula I. The compound expressed by formula I is obtained by reacting a compound expressed by formula III R¹⁴ is halogen) with a compound expressed by formula IV (R¹⁰ and R¹¹ are H, lower alkyl, phenyl, etc.). The compound expressed by formula I is useful for arteriosclerosis, ischemic cardiopathy, nephritis or in artificial dialysis, imbedding artificial organs, etc.

(54) AMELIORANT FOR CEREBRAL FUNCTION

(11) 2-306917 (A) (43) 20.12.1990 (19) JP

(21) Appl. No. 64-127823 (22) 23.5.1989

(71) NIKKEN CHEM CO LTD (72) TAKEJI SEKI(3)

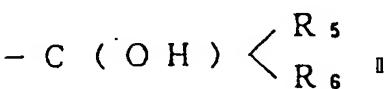
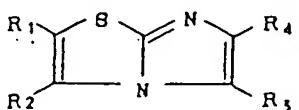
(51) Int. Cl^s. A61K31/425//C07D513/04**PURPOSE:** To obtain an ameliorant for cerebral function, containing imidazo(2,1-b)thiazoles or a salt thereof as an active ingredient, having inhibitory action on low oxygen injury with low toxicity and effective against cerebroopathy due to cerebral apoplexy, etc.**CONSTITUTION:** An ameliorant containing a compound expressed by the formula (R₁ and R₂ are H, lower alkyl, acetyl, hydroxyalkyl, etc.; R₃ is H, aldehyde, cyano, etc.; R₄ is H, lower alkyl or phenyl) or a salt thereof, e.g. 2-methyl-5-hydroxymethyl-6-phenylimidazo(2,1-b)thiazole, as an active ingredient. If the compound expressed by the formula is used as the ameliorant for cerebral function, the ameliorant is administered in a dose within the range of 5-500mg, preferably 5-50mg per day for an adult in oral administration and 1-100mg, preferably 1-10mg per day for an adult in parenteral administration.

(54) ANTIULCER AGENT

(11) 2-306918 (A) (43) 20.12.1990 (19) JP

(21) Appl. No. 64-127822 (22) 23.5.1989

(71) NIKKEN CHEM CO LTD (72) TAKEJI SEKI(2)

(51) Int. Cl^s. A61K31/425//C07D513/04**PURPOSE:** To obtain an antiulcer agent, containing imidazo(2,1-b)thiazoles or a salt thereof as an active ingredient, having powerful inhibitory action on acid secretion with low toxicity and effective against aspirin ulcer, etc.**CONSTITUTION:** An antiulcer agent containing a compound expressed by formula I (R₁, R₂ and R₄ are H or lower alkyl; R₃ is formula II (R₅ and R₆ are H, lower alkyl, cycloalkyl or phenyl) or a salt thereof (e.g. 6-methylimidazo(2,1-b)thiazole-5-methanol) an active ingredient. If the compound expressed by formula I is used as the antiulcer agent, the dosage form is tablet, granule, capsule, pill, powder, etc., for oral administration and injection, suppository, solution, etc., for parenteral administration. The above-mentioned agent can be administered in a dose unit per day for an adult within the range of 50-800mg, preferably 100-400mg for the oral administration and 10-300mg, preferably 30-200mg for the parenteral administration.

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-306916

⑬ Int. Cl. 3	識別記号	府内整理番号	⑭ 公開 平成2年(1990)12月20日
A 61 K 31/415	A C B	7475-4C	
31/425		7475-4C	
31/44	A B X	7375-4C	
31/445	A B S	7375-4C※	

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全71頁)

⑮ 発明の名称 血小板粘着抑制剤

⑯ 特 願 平1-128245

⑰ 出 願 平1(1989)5月22日

⑱ 発明者 西 孝夫	徳島県板野郡北島町太郎八須字外開2番地の28
⑱ 発明者 宇野 哲之	徳島県板野郡松茂町広島字丸須1-160
⑱ 発明者 古賀 康雄	徳島県板野郡松茂町笹木野字八上57番地の1
⑱ 発明者 朱 吉男	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地の10
⑱ 発明者 井川 武洋	徳島県徳島市中前川町5丁目10番1号
⑲ 出願人 大塚製薬株式会社	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
⑳ 代理人 弁理士 三枝 英二	外2名

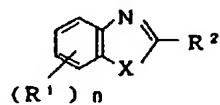
最終頁に続く

明細書

発明の名称 血小板粘着抑制剤

特許請求の範囲

① 一般式



[式中Xは、硫黄原子又は基 $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ を示す。
 $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{R}^3 \\ \diagdown \end{smallmatrix}$]

(R³は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。) R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、シアノ置換低級アルコキシ基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基、フェニ

ル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基、フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基、ビロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるビロリジニル低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミ

ジノ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルコシ基、又は基 $O - A - N < \frac{R^4}{R^5}$ を示す。〔Aは低級アルキレン基を示す。mは0又は1を示す。R⁴又はR⁵は同一又は異なって水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基もししくはハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基

$$- (C) \overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - B - N < \frac{R^6}{R^7}$$
 (tは0又は1を示す。Bは低級アルキレン基を示す。R⁶及びR⁷は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。またこのR⁶及びR⁷は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和

の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換していてもよい。〕を示す。またR⁴及びR⁵は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換していてもよい。nは0又は1~2の整数を示す。R²は置換基として低級アルキル基を有することのあるビロリル基、チエニル基、ビリジルチオ低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

$- O - Y - N < \frac{R^8}{R^9}$ (Yは低級アルキレン基を示す。R⁸及びR⁹は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示す。またR⁸及びR⁹は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基、又は基 $- N < \frac{R^{10}}{R^{11}}$ [(R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキルチオ基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるフェニル基を示す。またR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル

基、フェニル低級アルコキシカルボニル基及び基 $N < \frac{R^{12}}{R^{13}}$ (R¹²及びR¹³は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す。またR¹²及びR¹³はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群から選ばれた基を1~3個有していてもよい。]を示す。]で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする血小板粘着抑制剤。

発明の詳細な説明

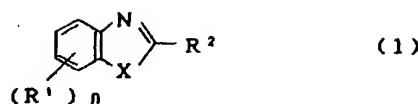
産業上の利用分野

本発明は、血小板粘着抑制剤に関する。

発明の開示

本発明の血小板粘着抑制剤は、下記一般式(1)で表わされるベンゾアゾール化合物又はその塩を有効成分とするものである。

一般式



[式中 X は、硫黄原子又は基 $\begin{smallmatrix} \text{N} \\ | \\ \text{R}^3 \end{smallmatrix}$ を示す。]

(R^3 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。) R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、シアノ置換低級アルコキシ基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を 1~3 個有することのあるフェニル低級アルキル基、フリル

基 $\text{O}-\text{A}-\text{N}^{\text{R}^4}_{\text{R}^5}$ を示す。(A は低級アルキレン基を示す。m は 0 又は 1 を示す。 R^4 又は R^5 は同一又は異なるて水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基もししくはハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{C})-\text{B}-\text{N}^{\text{R}^6}_{\text{R}^7} \end{matrix}$ (C は 0 又は 1 を示す。B は低級アルキレン基を示す。 R^6 及び R^7 は同一又は異なるて水素原子又は低級アルキル基を示す。またこの R^6 及び R^7 は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5 又は 6 員の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換しててもよい。n は 0 又は 1~2 の整数を示す。 R^2 は置換基として低級アルキル基を有することのあるビロリル基、チエニル基、ビリジルチオ低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を 1~3 個有することのあるフェニル低級アルコキシ基、ビロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるビロリジニル低級アルキル基、置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミジノ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルコシ基、又は

あるアミノ基が置換しててもよい。) を示す。また R^4 及び R^5 は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく、5 又は 6 員の飽和又は不飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換しててもよい。n は 0 又は 1~2 の整数を示す。 R^2 は置換基として低級アルキル基を有することのあるビロリル基、チエニル基、ビリジルチオ低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基 $-\text{O}-\text{Y}-\text{N}^{\text{R}^8}_{\text{R}^9}$ (Y は低級アルキレン基を示す。 R^8 及び R^9 は同一又は異なるて水

素原子、低級アルキル基又はシクロアルキル基を示す。またR⁸及びR⁹は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介すことなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基、又は基-N<_{R¹⁰}^{R¹¹}[(R¹⁰及びR¹¹は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示す。またR¹²及びR¹³はこれらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介すことなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群から選ばれた基を1～3個有してもよい。]を示す。]で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする血小板粘着抑制剤。

上記一般式(1)で表わされるベンズアゾール化合物又はその塩は、血小板粘着抑制作用を有し、例えは動脈硬化症、虚血性心疾患、慢性動脈閉塞症、急性又は慢性の腎炎等の治療及び予防薬として、或は人工透析時や人工臓器埋め込み時等に使用され得る。

上記一般式(1)において示される各基は、各自次の通りである。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ベンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルブロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルヘキシル、5-フェニルベンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルブロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、

臭素原子及び溴素原子を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、前記低級アルキル基に加えて、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-クロロブロピル、4-クロロブチル、3, 4-ジクロロブチル、3-フルオロベンチル、2, 3, 4-トリフルオロベンチル、2, 3-ジクロロヘキシル、6, 6-ジブロモヘキシル基等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、イソブロボキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の分子鎖状アルコキシ基を例示できる。

置換基として水酸基を有する低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5-ヒドロキシベンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えば前記フェニル低級アルキル基に加えて、3-メチルベンジル、2-(3, 4-ジメチルフェニル)エチル、1-(4-エチルフェニル)エチル、3-(2-プロピルフェニル)プロピル、4-(3-ブチルフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-ベンチルフェニル)エチル、5-

(4-ヘキシルフェニル)ベンチル、6-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(2, 5-ジメチルフェニル)プロピル、3-ヒドロキシベンジル、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル、1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピル、4-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンチル、6-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(2, 5-ジヒドロキシフェニル)プロピル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-1-ブチルベンジル、4-ヒドロキシ-3-1-ブチルベンジル基等のフェニル環上に炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び水酸基なる群より選ばれ基を1～3個有することがあり且つアルキル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフ

ェニルアルキル基を例示できる。

フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルコキシ基としては、例えば(2-フリル)メトキシ、2-(3-フリル)エトキシ、1-(2-フリル)エトキシ、3-(3-フリル)プロポキシ、4-(2-フリル)ブトキシ、1, 1-ジメチル-2-(3-フリル)エトキシ、5-(2-フリル)ベンチルオキシ、6-(3-フリル)ヘキシルオキシ、(5-シクロプロピル-2-フリル)メトキシ、2-(2-シクロブチル-3-フリル)エトキシ、1-(4-シクロベンチル-2-フリル)エトキシ、3-(5-シクロヘキシル-2-フリル)プロポキシ、4-(5-シクロヘプチル-2-フリル)ブトキシ、1, 1-ジメチル-2-(4-シクロオクチル-3-フリル)エトキシ、5-(3-シクロヘキシル-2-フリル)ベンチルオキシ、6-(5-シクロヘキシル-3-フリル)ヘキシルオキシ

基等のフリル環上に炭素数3～8のシクロアルキル基を有することのあるアルコキシ部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフリルアルコキシ基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基としては、例えばメトキシカルボニルメトキシ、3-メトキシカルボニルプロポキシ、4-エトキシカルボニルブトキシ、6-プロポキシカルボニルヘキシルオキシ、5-イソプロポキシカルボニルベンチルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエトキシ、2-メチル-1-ブトキシカルボニルプロポキシ、2-ベンチルオキシカルボニルエトキシ、ヘキシルオキシカルボニルメトキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基である炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニルアルコキシ基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあ

るアミノチオカルボニルオキシ基としては、例えばアミノチオカルボニルオキシ、メチルアミノチオカルボニルオキシ、エチルアミノチオカルボニルオキシ、*tert*-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、ベンチルアミノチオカルボニルオキシ、ヘキシルアミノチオカルボニルオキシ、ジメチルアミノチオカルボニルオキシ、ジエチルアミノチオカルボニルオキシ、ジ-*n*-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、ジベンチルアミノチオカルボニルオキシ、ジヘキシルアミノチオカルボニルオキシ、N-メチル-N-*n*-ブチルアミノチオカルボニルオキシ、N-メチル-N-ベンチルアミノチオカルボニルオキシ、N-エチル-N-ヘキシルアミノチオカルボニルオキシ基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1又は2個有することのあるアミノチオカルボニルオキシ基

を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基としては、例えばアミノカルボニルチオ、メチルアミノカルボニルチオ、エチルアミノカルボニルチオ、*tert*-ブチルアミノカルボニルチオ、ベンチルアミノカルボニルチオ、ヘキシルアミノカルボニルチオ、ジメチルアミノカルボニルチオ、ジエチルアミノカルボニルチオ、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニルチオ、ジベンチルアミノカルボニルチオ、ジヘキシルアミノカルボニルチオ、N-メチル-N-*n*-ブチルアミノカルボニルチオ、N-メチル-N-ベンチルアミノカルボニルチオ、N-エチル-N-ヘキシルアミノカルボニルチオ等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1又は2個有することのあるアミノカルボニルチオ基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えば2-クロロベンジルオキシ、2-(3-クロロフェニル)エトキシ、1-(4-クロロフェニル)エトキシ、3-(2-フルオロフェニル)プロポキシ、4-(3-プロモフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ヨードフェニル)エトキシ、5-(2,6-ジクロロフェニル)ベンチルオキシ、6-(3,4,5-トリクロロフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロポキシ、3-メチルベンジルオキシ、2-(3,4-ジメチルフェニル)エトキシ、1-(4-エチルフェニル)エトキシ、3-(2-プロピルフェニル)プロポキシ、4-(3-ブチルフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ベンチルフェニル)エトキシ、5-(4-ヘキシルフェニル)ベンチルオキシ、2-メチル-3-(2-フェニルプロポキシ、

ニル)ベンチルオキシ、6-(3,4,5-トリメチルフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(2,5-ジメチルフェニル)プロポキシ、3-ヒドロキシベンジルオキシ、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エトキシ、1-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ、3-(2-ヒドロキシフェニル)プロポキシ、4-(3-ヒドロキシフェニル)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ、5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンチルオキシ、6-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(2,5-ジヒドロキシフェニル)プロポキシ、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、1-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1,1-ジメチル-2-フェニルエトキシ、5-フェニルベンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ、

4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-1-ブチル-ベンジルオキシ、2-クロロ-4-ヒドロキシベンジルオキシ、4-ヒドロキシ-3-1-ブチルベンジルオキシ基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することがあり且つアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるフェニルアルコキシ基を例示できる。

ビロリジニル環上に置換基として水酸基を有する低級アルキル基を有することのあるビロリジニル低級アルキル基としては、例えば(1-ビロリジニル)メチル、2-(2-ビロリジニル)エチル、1-(3-ビロリジニル)エチル、3-(1-ビロリジニル)プロピル、4-(2-ビロリジニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(3-ビロリジニル)エチル、5-(1-ビロリジニル)ペンチル、6-(2-ビロリジニル)ヘキシル、

が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるビロリジニルアルキル基を例示できる。

置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基を有することのあるアミジノ基としては、例えばアミジノ、N¹-ベンジルアミジノ、N²-(2-フェニルエチル)アミジノ、N¹-(1-フェニルエチル)アミジノ、N²-(4-フェニルブチル)アミジノ、N¹-(1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミジノ、N²-(5-フェニルペンチル)アミジノ、N¹-(6-フェニルヘキシル)アミジノ、N²-(2-メチル-3-フェニルプロピル)アミジノ、N¹, N¹-ジベンジルアミジノ、N¹, N¹, N²-トリベンジルアミジノ、N¹-(2-クロロベンジル)アミジノ、N²-(2-(3-クロロフェニル)エチル)アミジノ、N¹-(1-(4-クロロフェニル)エチル)アミジノ、N²-(3-(2-

2-メチル-3-(3-ビロリジニル)プロピル、(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)メチル、2-[3-(2-ヒドロキシエチル)-2-ビロリジニル]エチル、1-[2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ビロリジニル]エチル、3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ビロリジニル]プロピル、4-[1-(4-ヒドロキシブチル)-2-ビロリジニル]ブチル、1, 1-ジメチル-2-[4-(5-ヒドロキシペンチル)-3-ビロリジニル]エチル、5-[3-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-ビロリジニル]ペンチル、6-[5-(2-メチル-3-ヒドロキシプロピル)-2-ビロリジニル]ヘキシル、2-メチル-3-[4-(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-ビロリジニル]プロピル基等のビロリジニル環上に置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのあるアルキル部分の炭素数

フルオロフェニル)プロピル]アミジノ、N¹-(4-(3-プロモフェニル)ブチル)アミジノ、N²-(1, 1-ジメチル-2-(4-ヨードフェニル)エチル)アミジノ、N¹-(5-(2, 6-ジクロロフェニル)ペンチル)アミジノ、N²-(6-(3, 4, 5-トリクロロフェニル)ヘキシル)アミジノ、N¹-(2-クロロベンジル)-N²-(2-フェニルエチル)アミジノ基等の置換基としてフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を1~3個有することのあるアミジノ基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミジノ低級アルコキシ基としては、例えばアミジノメトキシ、2-アミジノエトキシ、1-アミジノエトキシ、3-アミジノプロポキシ、4-アミジノブトキシ、1, 1-ジメチル-2-アミ

ジノエトキシ、5-アミジノベンチルオキシ、6-アミジノヘキシルオキシ、2-メチル-3-アミジノプロポキシ、N¹-メチルアミノメトキシ、2-(N²-エチルアミジノ)エトキシ、1-(N¹-プロピルアミジノ)エトキシ、3-(N²-ブチルアミジノ)プロポキシ、4-(N¹-ベンチルアミジノ)ブトキシ、1,1-ジメチル-2-(N²-ヘキシルアミジノ)エトキシ、5-(N¹-イソプロピルアミジノ)ベンチルオキシ、6-(N²-t-ブチルアミジノ)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(N¹,N¹-ジメチルアミジノ)プロポキシ、N¹,N¹-ジメチルアミジノプロポキシ、(N¹,N¹-N²-トリメチルアミジノ)メトキシ、2-(N¹-メチル-N²-エチルアミジノ)エトキシ、3-(N¹-メチル-N²-プロピルアミジノ)プロポキシ、3-(N¹,N¹-ジメチル-N²-エチルアミジノ)プロポキシ基等の置換基

ヨードフェニル)エチル、5-(2,6-ジクロロフェニル)ベンチル、6-(3,4,5-トリクロロフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピル、3,5-ジクロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,5-ジプロモベンジル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのあるアルキル基部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンタノイル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、前記置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アル

として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアミジノアルコキシ基を例示できる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、前記フェニル低級アルキル基に加えて、2-クロロベンジル、2-(3-クロロフェニル)エチル、1-(4-クロロフェニル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、4-(3-プロモフェニル)ブチル、1,1-ジメチル-2-(4

キル基及び置換基として水酸基を有する低級アルキル基を例示できる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ベンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジベンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-ブロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノ基を挙げることがで

きる。R⁶ 及びR⁷ が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員の飽和の複素環としては、例えばビペラジニル、ビペリジニル、ビロリジニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基が置換した前記複素環としては、例えば4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、2-アミノ-1-ビペリジニル、3-メチルアミノ-1-ビペリジニル、4-エチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロビルアミノ-1-ビペリジニル、3-ブチルアミノ-1-ビペリジニル、4-ベンチルアミノ-1-ビペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ビペリジニル、4-ジエチルアミノ-1-ビペリジニル、4-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)-1-ビペリジニル、3-アミノ-1-ビペラジニル、2-イソプロビルアミノ-1-ビペラジニル、3-tert-ブチルアミノ-

1-ビペラジニル、2-ジプロビルアミノ-1-ビペラジニル、3-(N-メチル-N-エチルアミノ)-1-ビペラジニル、2-アミノ-1-ビロリジニル、3-メチルアミノ-1-ビロリジニル、2-ジヘキシルアミノ-1-ビロリジニル、3-(N-メチル-N-ブチルアミノ)-1-ビロリジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノ基が置換した前記複素環を例示できる。

R⁴ 及びR⁵ が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員の飽和又は不飽和の複素環としては、例えばビペラジニル、ビペリジニル、ビロリジニル、ビロリル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリニル、2-ビロリニル、ビラゾリル、2-ビラゾリニル、ビラゾリジニル基等を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えばアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロビルアミノカルボニル、イソプロビルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ベンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジブロビルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジベンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-エチル-N-ブロビルアミノカルボニル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~2個置換することのあるアミノカルボニル基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあ

るアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基が置換した前記R⁴ 及びR⁵ で形成される複素環としては、例えば4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、2-アミノ-1-ビペリジニル、3-メチルアミノ-1-ビペリジニル、4-エチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロビルアミノ-1-ビペリジニル、3-ブチルアミノ-1-ビペリジニル、4-ベンチルアミノ-1-ビペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ビペリジニル、4-ジエチルアミノ-1-ビペリジニル、4-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)-1-ビペリジニル、3-アミノ-1-ビペラジニル、2-イソプロビルアミノ-1-ビペラジニル、3-tert-ブチルアミノ-1-ビペラジニル、2-ジプロビルアミノ-1-ビペラジニル、3-(N-メチル-N-エチルアミノ)-1-ビペラジニル、2-アミノ-1-ビペラジニル、3-(N-メチル-N-ブチルアミノ)-1-ビペラジニル基等を例示できる。

ロリジニル、3-メチルアミノ-1-ピロリジニル、2-ジヘキシルアミノ-1-ピロリジニル、3-(N-メチル-N-ブチルアミノ)-1-ピロリジニル、3-メチルアミノ-1-ピロリル、2-エチルアミノ-1-ピロリル、2-プロピルアミノ-1-イミダゾリル、4-ブチルアミノ-1-イミダゾリジニル、2-ベンチルアミノ-2-イミダゾリニル、3-ヘキシルアミノ-2-ピロニル、3-ジメチルアミノピラゾリル、4-ジエチルアミノピラゾリル、3-ジプロピルアミノ-2-ピラゾリニル、4-ジブチルアミノピラゾリジニル、3-ジベンチルアミノ-2-イミダゾリニル、5-ジヘキシルアミノ-2-ピロリニル、5-(N-メチル-N-エチルアミノ)ピラゾリル、2-ジメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ビペラジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペリ

ジニル、3-(1-ヒドロキシエチル)-1-ピロリル、2-(3-ヒドロキシプロピル)-1-イミダゾリル、4-(4-ヒドロキシピチル)-1-イミダゾリジニル、5-(5-ヒドロキシベンチル)-2-イミダゾリニン-1-イル、2-(6-ヒドロキシヘキシル)-2-ピロリニン-1-イル、3-(2-メチル-3-ヒドロキシプロピル)ピラゾリル、4-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-2-ピラゾリニン-1-イル、5-ヒドロキシメチルピラゾリジニル、2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピロリジニル、4-アミノカルボニル-1-ビペラジニル、3-メチルアミノカルボニル-1-ビペラジニル、2-エチルアミノカルボニル-1-ビペラジニル、4-イソプロピルアミノカルボニル-1-ビペリジニル、3-ブチルアミノカルボニル-1-ビペリジニル、2-ベンチルアミノカルボニル-1-ビペリジニル、3-ヘキシルアミノカルボニル-

1-ピロリジニル、2-ジメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、2-ジエチルアミノカルボニル-1-ピロリル、3-ジプロピルアミノカルボニル-1-ピロリル、2-ジブチルアミノカルボニル-1-イミダゾリル、4-ジベンチルアミノカルボニル-1-イミダゾリル、5-ジヘキシルアミノカルボニル-2-イミダゾリニン-1-イル、2-(N-メチル-N-エチルアミノカルボニル)-2-ピロリニン-1-イル、3-(N-エチル-N-ブロピルアミノカルボニル)-1-ピラゾリニル、4-(N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル)-2-ピラゾリニン-1-イル、5-(N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル)-1-ピラゾリジニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、或いは置換基として炭素数1

~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノカルボニル基が置換した前記複素環を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基としては、例えば2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピロリル、1-メチル-2-ピロリル、3-エチル-2-ピロリル、2-ブロピル-3-ピロリル、2-ブチル-1-ピロリル、1-ベンチル-2-ピロリル、5-ヘキシル-3-ピロリル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのあるピロリ基を例示できる。

ピリジルチオ低級アルキル基としては、例えば(2-ピリジル)チオメチル、2-(3-ピリジルチオ)エチル、1-(4-ピリジルチオ)エチル、3-(2-ピリジルチオ)プロピル、4-(3-ピリジルチオ)ブチル、1,1-ジメチル-2-(4-ピリジルチオ)エチル、5-(2-

ビリジルチオ) ベンチル、6-(3-ビリジルチオ) ヘキシル、2-メチル-3-(4-ビリジルチオ) プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるビリジルチオアルキル基を例示できる。

R⁸ 及び R⁹、R¹⁰ 及び R¹¹ 並びに R¹² 及び R¹³ が結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく形成される5又は6員環の飽和の複素環としては、例えばビペラジニル、ビペリジニル、ビロリジニル基等を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

-O-Y-N<_{R⁸}^{R⁹ (R⁸ 及び R⁹ は前記に同じ。) なる群から選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基としては、例えばフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フ}

ジメトキシフェニル、3, 4-ジエトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、3-メチル-4-クロロフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-メトキシ-3-クロロフェニル、2-(2-クロロエトキシ) フェニル、3-ブロモメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-(2, 2-ジフルオロエトキシ) フェニル、3-(3-クロロプロポキシ) フェニル、4-(4-クロロブトキシ) フェニル、2-(3-フルオロベンチルオキシ) フェニル、3-(6, 6-ジブロモヘキシルオキシ) フェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-t-ブチルフェニル、4-ヒドロキシ-3, 5-t-ブチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、2-(アミノメトキ

ルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロモフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、3-イソブロピルフェニル、4-ヘキシルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-イソブロボキシフェニル、2-ブロボキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、3, 4-

シ) フェニル、2-(2-アミノエトキシ) フェニル、4-(1-アミノエトキシ) フェニル、2, 4-ジ(アミノメチル) フェニル、3-(3-メチルアミノブロボキシ) フェニル、3-(4-メチルアミノブトキシ) フェニル、4-(5-メチルアミノベンチルオキシ) フェニル、2-(6-エチルアミノヘキシルオキシ) フェニル、3-(2-エチルアミノメトキシ) フェニル、4-(2-エチルアミノエトキシ) フェニル、4-(1-イソブリルアミノエトキシ) フェニル、4-(3-ヘキシルアミノブロボキシ) フェニル、3, 4-ビス(3-メチルアミノブロボキシ) フェニル、2-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル、2-(3-ジメチルアミノブロボキシ) フェニル、2-(4-ジメチルアミノブトキシ) フェニル、2-(5-ジエチルアミノベンチルオキシ) フェニル、3-[1-(N-メチル-N-エチルアミノ) エトキシ] フェニル、4-[6-

(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)ヘキシルオキシ]フェニル、4-[(N-イソプロピル-N-ヘキシルアミノ)メトキシ]フェニル、2-(2-ジ-n-ブチルアミノエトキシ)フェニル、2-(3-シクロヘキシルアミノプロポキシ)フェニル、3-(2-シクロベンチルアミノエトキシ)フェニル、4-[4-(N-メチル-N-シクロペプチルアミノ)ブトキシ]フェニル、2-[2-(N-エチル-N-シクロオクチルアミノ)エトキシ]フェニル、2-[3-(1-ビペリジニル)プロポキシ]フェニル、3-[2-(1-ビペラジニル)エトキシ]フェニル、4-[4-(1-ビロリジニル)ブトキシ]フェニル基のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基

フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-プロモフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3、5-ジクロロフェニル、2、6-ジクロロフェニル、3、4-ジクロロフェニル、3、4-ジフルオロフェニル、3、5-ジプロモフェニル、3、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、3-イソプロピルフェニル、4-ヘキシルフェニル、3、4-ジメチルフェニル、2、5-ジメチルフェニル、3、4、5-トリメチルフェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチルチオフェニル、2-エチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4

-O-Y-N_R⁸ (Yは炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を示す。R⁸及びR⁹は同一又は異なるて水素原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基又は炭素数3~8のシクロアルキル基を示す。またR⁸及びR⁹は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介することなく5又は6員環の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基を例示できる。

フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキルチオ基及び置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルキル基なる群から選ばれた基を有することのあるフェニル基としては、

-エチルチオフェニル、4-イソプロピルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、3、4-ジメチルチオフェニル、3、4-ジエチルチオフェニル、3、4、5-トリメチルチオフェニル、2-クロロ-6-メチルフェニル、2-メチルチオ-3-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-(3-クロロプロピル)フェニル、4-(2-フルオロエチル)フェニル、2-(4-クロロブチル)フェニル、3-(3-プロモベンチル)フェニル、2-(ヨードメチル)フェニル、4-(2,3-ジクロロヘキシル)フェニル、3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル基等のフェニル環上にハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子及び炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキルチオ基なる群か

ら選ばれた置換基を1～3個有することのあるフェニル基を例示できる。

低級アルキル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基及び基-N< $\frac{R^{12}}{R^{13}}$ なる群より選ばれた基を1～3個有する前記R¹⁰及びR¹¹で形成される複素環としては、例えば3, 5-ジメチル-1-ビペラジニル、4-エチル-1-ビペリジニル、3, 4, 5-ジメチル-1-ビペリジニル、3-プロビル-1-ビペリジニル、3, 4, 5-トリメチル-1-ビペラジニル、4-ブチル-1-ビペラジニル、2-ベンチル-1-ビロリジニル、3-ヘキシル-1-ビロリジニル、3-エチル-4-プロビル-1-ビペラジニル、3-プロビル-5-メチル-1-ビペラジニル、4-アミノ-1-ビペリジニル、3-アミノ-1-ビペラジニル、4-アセチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロピオニルアミノ-1-ビロリジニル、2-ブチリルアミノ

-1-ビペラジニル、3-ベンタノイルアミノ-1-ビペリジニル、2-ヘキサノイルアミノ-1-ビペリジニル、4-(N-メチル-N-アセチルアミノ)-1-ビペリジニル、3-メチル-4-アミノ-1-ビペリジニル、4-エチルアミノ-1-ビペリジニル、3-メチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、2-プロピルアミノ-1-ビロリジニル、3-ブチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ベンチルアミノ-1-ビペリジニル、3-ヘキシルアミノ-1-ビペリジニル、2-ジエチルアミノ-1-ビペラジニル、4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニル、4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビロリジニル、3, 5-ジメチル-4-ベンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニル、3-(N-エチル-N-

ヘキシルアミノ)-1-ビロリジニル、3-メチル-4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル、3-エチル-5-(N-メチル-N-ベンチルアミノ)-1-ビペラジニル、4-(1-ビペリジニル)-1-ビペリジニル、3-(1-ビロリジニル)-1-ビペラジニル、2-(1-ビペラジニル)-1-ビロリジニル、3, 5-ジメチル-4-アミノ-1-ビペリジニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、アルコキシカルボニル基部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキシカルボニル基であるフェニルアルコキシカルボニル基及び基-N< $\frac{R^{12}}{R^{13}}$ (R¹²及びR¹³は同一又は異なる水素原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基或いは炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を示す。またR¹²及びR¹³は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子を介し又は介すことなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。)なる群よ

り選ばれた基を1～3個有する前記複素環を例示できる。

フェニル低級アルコキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロビルオキシカルボニル、4-フェニルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシカルボニル、5-フェニルベンチルオキシカルボニル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル、2-メチル-3-フェニルプロポキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基であるフェニルアルコキシカルボニル基を例示できる。

シアノ置換低級アルコキシ基としては、例えばシアノメトキシ、2-シアノエトキシ、1-シアノエトキシ、3-シアノプロポキシ、4-シアノブトキシ、1, 1-ジメチル-2-シアノエトキ

シ、5-シアノベンチルオキシ、6-シアノヘキシルオキシ、2-メチル-3-シアノプロポキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるシアノアルコキシ基を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基としては、例えば前記低級アルコキシ基に加えて、クロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3-クロロプロポキシ、4-クロロブトキシ、3, 4-ジクロロブトキシ、3-フルオロベンチルオキシ、2, 3, 4-トリフルオロベンチルオキシ、2, 3-ジクロロヘキシルオキシ、6, 6-ジプロモヘキシルオキシ基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ

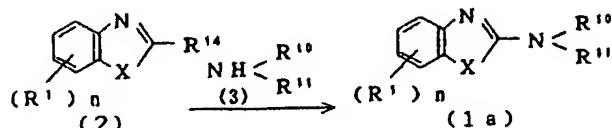
基を例示できる。

置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基としては、例えば前記低級アルカノイル基に加えて、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、2-ヨードアセチル、2, 2, 2-トリフルオロアセチル、3-フルオロプロパノイル、3-クロロプロパノイル、3, 3-ジフルオロプロパノイル、3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル、4-クロロブチリル、5-クロロベンタノイル、4, 5-ジクロロベンタノイル、3-フルオロベンタノイル、2, 3, 4-トリフルオロベンタノイル、2, 3-ジクロロヘキサノイル、6, 6-ジプロモヘキサノイル基等の置換基としてハロゲン原子を1~3個有することのある炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

上記一般式(1)で表わされるベンズアゾール誘導体は、種々の方法により製造され得るが、そ

の好ましい一例を挙げれば例えば下記の反応式に示す方法に従い製造される。

【反応式-1】



[式中R¹、R¹⁰、R¹¹、X及びnは前記に同じ。R¹⁴はハロゲン原子を示す。]

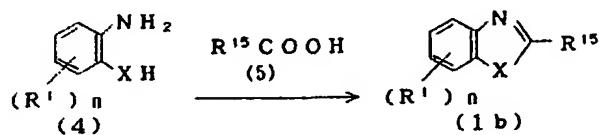
化合物(2)と化合物(3)の反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行なわれる。ここで使用される溶媒としては、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール、ブロボノ

ール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ビリジン、2, 6-ルチジン、アセトン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの非プロトン性極性溶媒等やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ビリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノネン-5(DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化

ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート等の無機塩基等を挙げることができる。

化合物(2)と化合物(3)との使用割合は、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～20倍モル量程度とするのがよい。該反応は、通常0～180℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に5分～30時間程度で完結する。

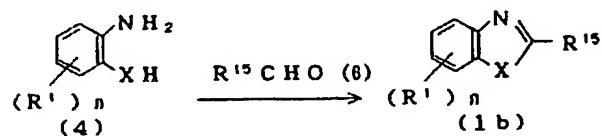
【反応式-2】



[式中R¹、X及びnは前記に同じ。R¹⁵は置換基として低級アルキル基を有することのあるビロリル基、チエニル基、ビリジルチオ低級ア

イム等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)、アセトニトリル等の極性溶媒等を例示できる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて15分～15時間程度にて終了する。化合物(5)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～1.5倍モル量程度とするのがよい。

【反応式-3】



[式中R¹、R¹⁵、X及びnは前記に同じ。]

化合物(4)と化合物(6)の反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下、適当な溶媒中にて

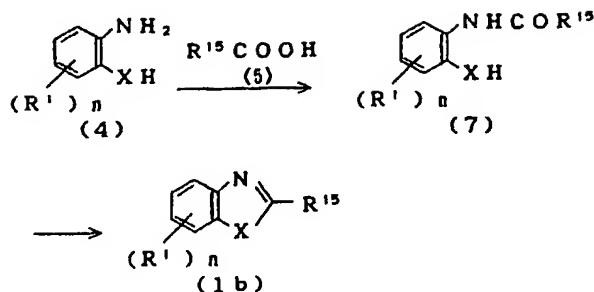
ルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子及び基-O-Y-N_R⁹ (Y、R⁸及びR⁹は前記に同じ。)なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。】

化合物(4)と化合物(5)の反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、縮合剤の存在下に行なわれる。ここで使用される縮合剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、チオニルクロリド、濃硫酸、塩酸、ポリリン酸、五酸化リンーメタンスルホン酸等を例示できる。使用される溶媒としては、例えはメタノール、エタノール、プロパンール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグライム、モノグラ

行なわれる。ここで使用される塩基性化合物としては、例えは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ビペリジン、ビリジン、トリエチルアミン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基等を挙げることができる。また溶媒としては、例えは水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ビリジン、DMF、DMSO、HMPA等の極性溶媒等を例示できる。化合物(6)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。上記反応は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃にて好適に進行し、一般

に10分～30時間程度で終了する。

【反応式-4】



[式中、R¹、R¹⁵、X及びnは前記に同じ。]

化合物(4)と化合物(5)の反応は、通常のアミド結合生成反応に付すことにより達成される。この場合、カルボン酸(5)は活性化された化合物を用いてもよい。アミド結合生成反応として通常のアミド結合生成反応の条件を適用することができる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(5)にアルキルハロカルボン酸を反応さ

せて混合酸無水物とし、これに化合物(4)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法又は活性アミド法、即ちカルボン酸(5)を例えばp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、又はベンゾオキサゾリン-2-チオニとの活性アミドとし、これに化合物(4)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(5)に化合物(4)を例えばジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の脱水剤の存在下に脱水結合させる方法、(ニ)カルボン酸ハライド法、即ちカルボン酸(5)をハライド体に誘導し、これに化合物(4)を反応させる方法、(ホ)その他の方法としてカルボン酸(5)を例えば無水酢酸等の脱水剤により、カルボン酸無水物とし、これに化合物(4)を反応させる方法、カルボン酸(5)と例えば低級アルコールとのエステル化

合物(4)を高圧高温下に反応させる方法等を挙げることができる。またカルボン酸(5)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェート等のリン化合物で活性化し、これに化合物(4)を反応させる方法も採用されうる。

混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロルギ酸メチル、ブロムギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル等が挙げられる。混合酸無水物は通常のショッテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(4)と反応させることにより化合物(7)が製造される。ショッテン-バウマン反応は通常塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としてはショッテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリ

ン、4-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。該反応は-20～100℃程度、好ましくは0～50℃において行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～2時間である。得られた混合酸無水物と化合物(4)との反応は-20～150℃程度、好ましくは10～50℃にて5分～10時間程度、好ましくは5分～5時間程度行なわれる。混合酸無水物法は特に溶媒を用いなくてもよいが、一般に溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の

エーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエスチル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(5)、アルキルハロカルボン酸及び化合物(4)の使用割合は、通常少なくとも当モルづづ使用されるが、カルボン酸(5)に対してアルキルハロカルボン酸及び化合物(4)をそれぞれ1~2倍モル用いるのが好ましい。

上記(ロ)の活性エステル法又は活性アミド法は、例えばベンズオキサゾリン-2-チオニアミドを用いる場合を例にとれば、反応に影響を与えない適当な溶媒、例えば上記混合酸無水物法に用いるものと同様の溶媒のほか1-メチル-2-ビロリドン等を用い、0~150℃、好ましくは10~100℃にて、0.5~7.5時間反応させることにより行なわれる。この場合、化合物(4)とベンズオキサゾリン-2-チオニアミドとの使

用割合は、前者に対して後者を通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~2倍モルとする。またN-ヒドロキシコハク酸イミドエステルを用いる場合は、適当な塩基、例えば後記カルボン酸ハライド法に用いられるものと同様の塩基を用いると反応は有利に進行する。

上記(ハ)のカルボン酸ハライド法は、カルボン酸(5)にハロゲン化剤を反応させて、カルボン酸ハライドとし、このカルボン酸ハライドを単離精製し、又は単離精製することなく、これに化合物(4)を反応させて行なわれる。このカルボン酸ハライドと化合物(4)との反応は、脱ハロゲン化水素剤の存在下又は非存在下に適当な溶媒中で行なわれる。脱ハロゲン化水素剤として通常塩基性化合物が用いられ、上記ショッテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物のほか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀等の無機塩基等が挙

げられる。尚化合物(4)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させることもできる。溶媒としては前記ショッテン-バウマン反応に用いられる溶媒の他、例えば水、メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリル等、又はそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(4)とカルボン酸ハライドとの使用割合は特に制限されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル~5倍モル用いられる。反応温度は通常-30~180℃程度、好ましくは約0~150℃で、一般に5分~30時間で反応は完結する。用いられるカルボン酸ハライドは、カルボン酸(5)とハロゲン化剤とを無溶媒又は溶媒中にて反応させて製造される。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば使用でき、

例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変え得る通常のハロゲン化剤を使用でき、例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、五臭化リン等が例示できる。カルボン酸(5)とハロゲン化剤との使用割合は特に限定されず適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行なう場合には、通常前者に対して、後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行なう場合には、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは2~4倍モル量用いる。その反応温度及び反応時間も特に限定されないが、通常室温~100℃程度、好ましくは50~80℃にて、

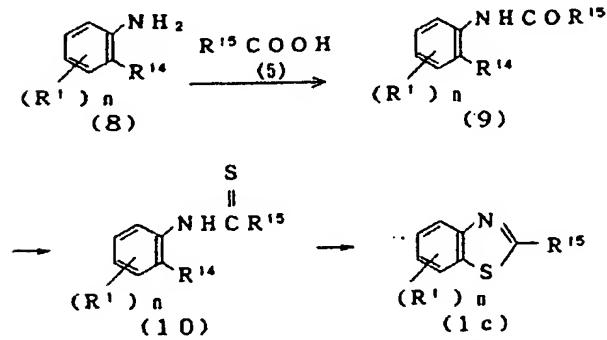
30分間～6時間程度で行なわれる。

カルボン酸(5)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスフェート、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリデート、シアノリン酸ジエチル、ビス(2-オキソ-3-オキサソリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物で活性化し、これに化合物(4)を反応させる方法は、適当な溶媒中で行なわれる。溶媒としては反応に影響を与えないものならば、いずれも使用することができ、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。該反応

では化合物(4)自体が塩基性化合物として働くため、これを理論量より過剰に用いることによって反応は良好に進行するが、必要に応じて、他の塩基性化合物、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることもできる。該反応は約0～150℃、好ましくは約0～100℃で、一般に5分～30時間程度行なうことにより達成される。化合物(4)に対するリン化合物及びカルボン酸(5)の使用割合は、それぞれ通常少なくとも等モル量程度、好ましくは1～3倍モル量である。

化合物(7)を化合物(1b)に導く反応は、前記化合物(4)と化合物(5)との反応と同様の条件下に行なわれる。

[反応式-5]



[式中、R¹、R¹⁴、R¹⁵及びnは前記に同じ。]

化合物(8)と化合物(5)の反応は、前記反応式-4の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

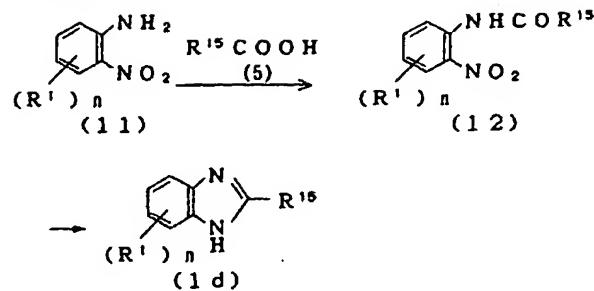
化合物(9)を化合物(10)に導く反応は、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフェニスフェタン-2,4-

ジサルフィド(Lawesson's Reagent)、五硫化リン等の硫黄化剤の存在下、無溶媒又は適当な溶媒中で行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール等の低級アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を例示できる。硫黄化剤の使用量は、化合物(9)に対して、通常0.5～2倍モル量、好ましくは0.5～1.5倍モル量とするのがよい。該反応は、通常50～300℃、好ましくは50～250℃付近にて、1～

15時間程度にて終了する。

化合物(10)を化合物(1c)に導く反応は、1,1,3,3-テトラメチルグアニジンの存在下、適当な溶媒中で行なわれる。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-5の化合物(9)を化合物(10)に導く反応で用いた溶媒をいずれも使用できる。1,1,3,3-テトラメチルグアニジンの使用量は、化合物(10)に対して、少なくとも等モル～2倍モル量とするのがよい。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて、1～7時間程度にて終了する。

【反応式-6】



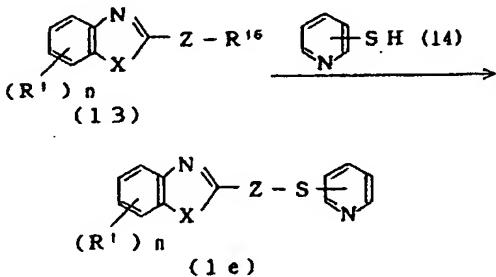
【式中、R¹、R¹⁵及びnは前記に同じ。】

化合物(11)と化合物(5)の反応は、前記反応式-4の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(12)を化合物(1d)に導く反応は、適当な不活性溶媒中、金属、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。

該反応は、塩化第一錫、鉄、亜鉛等の金属、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉛酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用され不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0～150℃付近、0.5～10時間程度反応を行なうのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル～6倍モル量用いられる。

【反応式-7】



【式中R¹、X及びnは前記に同じ。Zは低級アルキレン基を示す。R¹⁶はハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラルキルスルホニルオキシ基を示す。】

R¹⁶で示されるハロゲン原子は上記したものと同じであり、低級アルカンスルホニルオキシ基としては、具体的にはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスル

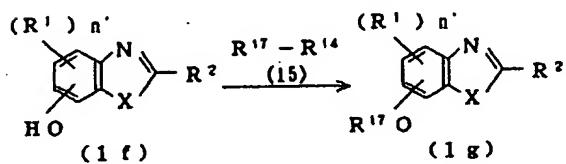
ホニルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、ベンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示でき、またアリールスルホニルオキシ基としては、具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフェニルスルホニルオキシ、 α -ナフチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示でき、またアラルキルスルホニルオキシ基としては、具体的にはベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフ

チルメチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアラルキルスルホニルオキシ基を例示できる。

化合物(13)と化合物(14)の反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行なうことができる。使用される溶媒としては反応に影響を与えないものであればいずれも使用可能であり、例えは、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、アセトン等のケトン類、メチルアセテート、エチルアセテート等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又はそれらの混合溶媒を例示できる。使用される塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、

炭酸水素カリウム、炭酸銀等の無機塩基、金屬ナトリウム、金屬カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート類、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基を例示できる。該反応は、通常0~150°C、好ましくは0~100°C付近にて、15分~10時間程度で終了する。一般式(14)の化合物の使用量としては、一般式(13)の化合物に対して、通常少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モル量使用するのがよい。

[反応式-8]



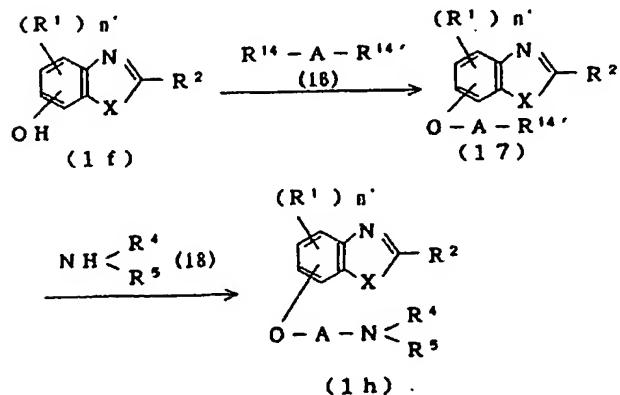
[式中、R¹、R²、X及びR¹⁴は前記に同じ。n'は0又は1を示す。R¹⁷は低級アルキル基、フリル環上にシクロアルキル基を有することのあるフリル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基、又は基

$-A-N\left(\frac{R^4}{R^5}\right)$ (R⁴及びR⁵は前記に同じ。)を示す。]

化合物(1f)と化合物(15)の反応は、一般式(1f)の化合物と一般式(15)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は不存在下に行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えは水、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化

メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等又はこれらの混合溶媒を擧げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ビリジン、エチル-ジイソプロピルアミン、ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン、DBN、DBU、DABCO等の有機塩基等を擧げることができる。

【反応式-9】



[式中 R^1 、 R^2 、 R^{14} 、 X 、 n' 、 A 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 $\text{R}^{14'}$ はハロゲン原子を示す。]

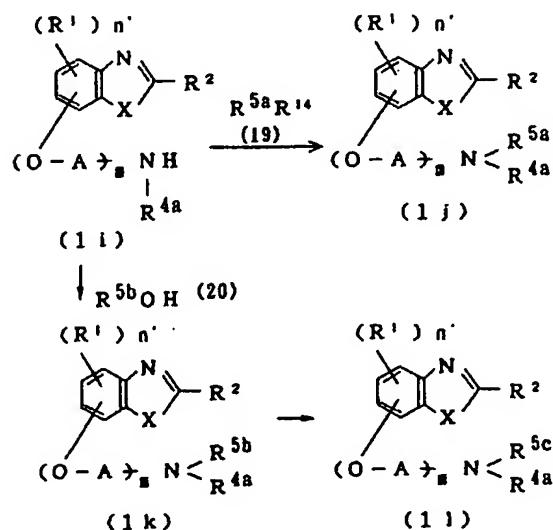
化合物 (1f) と化合物 (16) との反応は、前記反応式-8の化合物 (1f) と化合物 (15) の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物 (17) と化合物 (18) の反応は、前

きる。一般式 (1f) の化合物と一般式 (15) の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～170℃程度にて行なわれ、一般に30分～50時間程度で反応は終了する。該反応の反応系内には、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物を添加してもよい。

記反応式-8の化合物 (1f) と化合物 (15) の反応と同様の条件下に行なわれる。該反応では塩基性化合物に代えて化合物 (18) を大過剰用いてよい。

【反応式-10】



[式中 R¹、R²、R¹⁴、A、X、m 及び n' は前記に同じ。R^{4a}は水素原子、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基、置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキ

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ル基又は基} - (\text{C}) - \text{B} - \text{N} < \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array} \end{array}$$
 (L、B、R⁶ 及び R⁷ は前記に同じ。) を示す。R^{5a}は、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基、置換基として水酸基又はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基又は基 - B - N <
$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$$
 (R⁶ 及び R⁷ は前記に同じ) を示す。R^{5b}は置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基又は

基 - C O B - N <
$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$$
 (R⁶ 及び R⁷ は前記に同じ) を示す。R^{5c}はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基又は基 - B' - N <
$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{array}$$
 (R⁶ 及び R⁷ は前記に同じ。B' は低級アルキレン基を示す。) を示す。] 化合物 (11) と化合物 (19) の反応は、前記反応式 - 8 の化合物 (1f) と化合物 (15) の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物 (11) と化合物 (20) の反応は、前記反応式 - 4 の化合物 (4) と化合物 (5) の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物 (1k) を化合物 (11) に導く反応は、化合物 (1k) を還元することにより行なわれる。該還元反応は、適当な溶媒中、水素化還元剤の存在下に行なわれる。使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン等を例示できる。還元剤の使用量は、出発原料に対して少なくとも等モル、好ま

しくは等モル～5倍モル使用するのがよい。使用される溶媒としては、例えば水、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソブロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類又はこれらの混合溶媒等を例示できる。該反応は、通常 - 60～100°C、好ましくは - 30～100°C 付近にて、10分～5時間程度で終了する。水素化アルミニウムリチウム又はジボランを還元剤として使用する場合は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水溶媒を使用するのがよい。還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、酢酸等の酸を添加してもよい。

また、一般式 (1k) の化合物において R^{5b} が置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基の場合は (R^{5b'})₂O

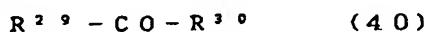
(R^{5b'} は置換基としてハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基を示す。) 等のアルカノイル化剤と化合物 (11) とを、無溶媒又は適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下もしくは非存在下、好ましくは存在下に反応させることによっても、これら各化合物を獲得することができる。

上記において適当な溶媒としては例えば前述した芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の亜、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ピリジン等を使用できる。塩基性化合物としては例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を例示できる。上記反応はまた酢酸等の溶媒中、硫酸等の鉛酸の存在下に実施することもできる。

低級アルカノイル化剤の使用量は、出発原料に

対して等モル量以上、好ましくは等モル～10倍モル量程度とすればよく、反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～150℃程度下に、0.5～1.5時間程度で完結する。

また、一般式(1j)においてR^{5a}が低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基である化合物は、化合物(1i)と下記化合物



[R^{2a}及びR^{3a}はそれぞれ水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を示す。]

とを反応させることによっても、それぞれ得ることができる。

該反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、還元剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソブロパノール等のアルコール類、ギ酸、酢酸、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエ

くは1～6倍モル量程度とするのがよい。特に還元剤として水素化アルミニウムリチウムを使用する場合、溶媒としてジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエンキシレン等の芳香族炭化水素類を使用するのが好ましい。

更に接触還元剤を用いる場合は、通常常圧～20気圧程度、好ましくは常圧～10気圧程度の水素雰囲気中で、又はギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン、抱水ヒドロジン等の水素供与剤の存在下で、通常-30～100℃程度、好ましくは0～60℃程度の温度で反応を行なうのがよく、通常1～12時間程度で反応は終了する。接触還元剤の使用量としては化合物(1i)に対して通常0.1～40重量%、好ましくは1～20重量%程度とするのがよい。

また化合物(40)の使用量としては化合物(1i)に対して通常少くとも等モル量、好まし

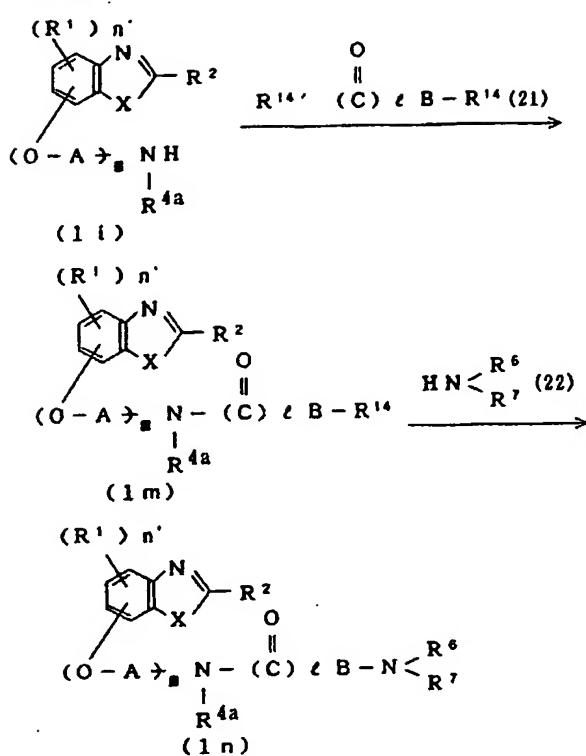
く、キシレン等の芳香族炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を例示できる。還元剤としては例えばギ酸、ギ酸ナトリウム等の脂肪族アルカリ金属塩、水素化硼素ナトリウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル等の接触還元剤等を例示できる。

還元剤としてギ酸を使用する場合、反応温度は通常室温～200℃程度、好ましくは50～150℃程度付近が適当であり、反応は1～10時間程度にて終了する。ギ酸の使用量は化合物(1i)に対して大過剰量使用するのがよい。

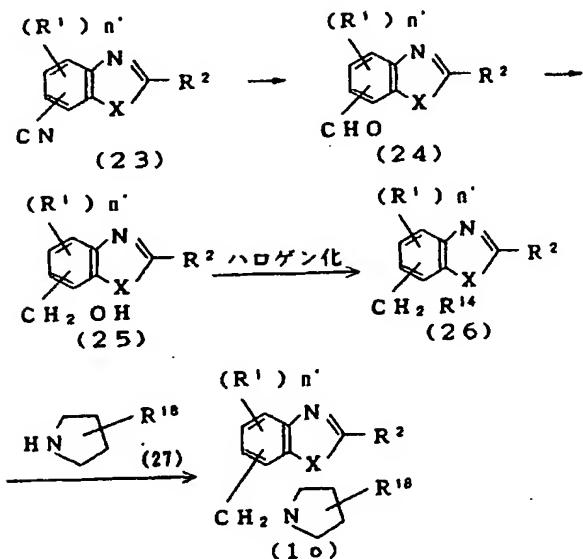
また水素化還元剤を使用する場合、反応温度は通常-30～100℃程度、好ましくは0～70℃程度が適当であり、30分～12時間程度で反応は完結する。還元剤の使用量は、化合物(1i)に対して通常等モル～20倍モル量程度、好まし

くは等モル～大過剰量とするのがよい。該反応で、化合物(1i)のR^{4a}が水素原子を示す場合、化合物(40)と反応して化合物(1i)のR^{5a}及びR^{4a}が同時に基-C₆H₄-R^{2a}である化合物を得ることもある。

【反応式-11】



【反応式-12】



【式中 R^1 、 R^2 、 R^{14} 、 X 及び n' は前記に同じ。 R^{18} は水素原子又は置換基として水酸基を有する低級アルキル基を示す。】

【式中、 R^1 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^6 、 R^7 、 A 、 X 、 n' 、 m 及び t は前記に同じ。】

化合物 (11) と化合物 (21) の反応及び化合物 (1m) と化合物 (22) の反応は、それより前記反応式-8の化合物 (1f) と化合物 (15) の反応及び前記反応式-9の化合物 (17) と化合物 (18) の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物 (23) を化合物 (24) に導く反応は、化合物 (23) を還元することにより行なわれる。該還元反応は、適当な溶媒中、水素化還元剤の存在下により行なわれる。使用される還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリ- t -ブチルアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム等の水素化アルキルアルミニウム類、水素化アルミニウムリチウム、水素化 [2-(ジメチルアミノ)エトキシ]アルミニウムナトリウム、テトラフルオロホウ酸トリエチルオキソニウム-水素化トリエチルシラン等を例示できる。使用される溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等を例示できる。該反応は通常-60~

100℃、好ましくは-60℃~50℃付近にて、10分~10時間程度にて終了する。水素化アルミニウムリチウムを還元剤として使用する場合は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水溶媒を使用するのがよい。還元剤の使用量としては、化合物(23)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル~3倍モル程度とするのがよい。

化合物(24)を化合物(25)に導く反応は、前記反応式-10の化合物(1k)を化合物

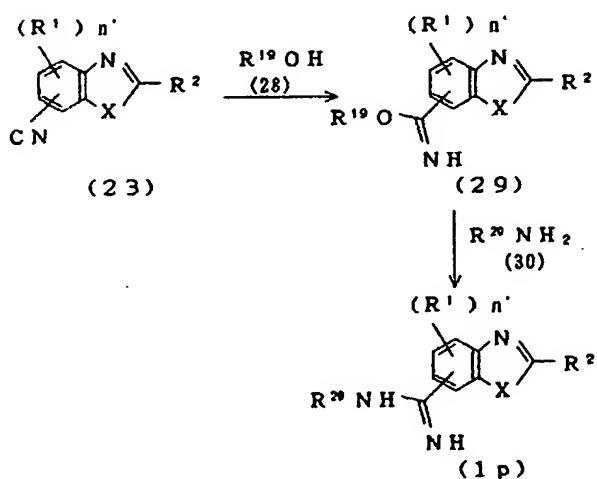
(1l)に導く反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(25)のハロゲン化反応には、通常の水酸基のハロゲン化反応における反応条件がいずれも採用され、例えば適当な不活性溶媒中又は無溶媒にて化合物(25)にハロゲン化剤を反応させればよい。用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、N, N-ジエチル-1, 2, 2-トリクロロビニ

ルアミド、五塩化リン、五臭化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。化合物(25)とハロゲン化剤との使用割合は、前者に対して後者を少なくとも等モル、通常は過剰量である。該反応は、通常0~150℃、好ましくは0~120℃にて、10分~15時間程度で行なわれる。

化合物(26)と化合物(27)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

[反応式-13]



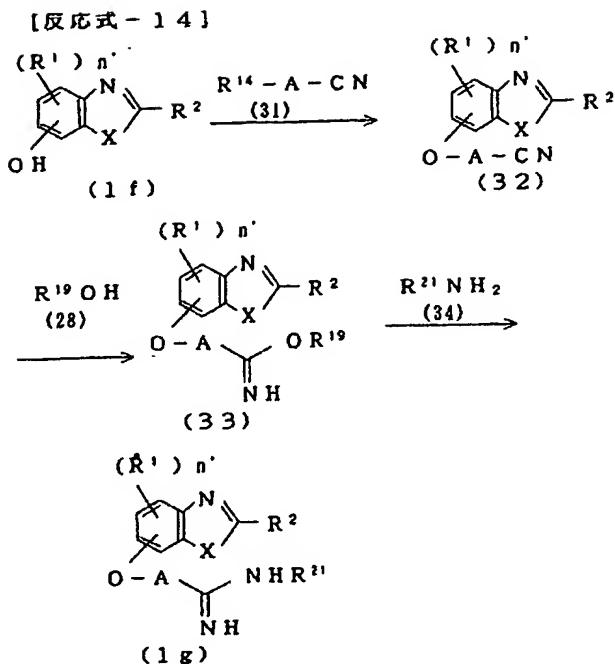
[式中 R¹、R²、X 及び n' は前記に同じ。 R¹ は低級アルキル基、R² は水素原子又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。]

化合物(23)と化合物(28)の反応は、適当な溶媒もしくは無溶媒で、適当な塩基性化合物もしくは塩化水素ガスの共存下に行なわれる。ここで用いられる溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。

化合物(28)の使用量は、化合物(23)に対して等モル量以上、好ましくは等モル量~大過剰量程度とするのがよい。更に塩基性化合物としては例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート等が好ましく、特に上記反応に用いられるアルコール類(化合物(28))と同じアルコラートを用いるのが好適である。反応温度は、通常-10~50℃程度、好ましくは0℃~室温付近とするのがよく、反応は一般に1~200時間程度にて終了する。

化合物(29)と化合物(30)の反応に用い

られる溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。該反応には、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸を添加してもよい。該反応に用いられる化合物(30)の使用量は、化合物(29)に対して通常等モル量以上、好ましくは等モル～50倍モル量程度の範囲とすればよい。反応は通常0～150℃程度、好ましくは0～100℃付近にて、一般に10分～15時間程度を要して行なわれる。



[式中R¹、R²、R¹⁴、R¹⁹、A、X及びn'は前記に同じ。R²¹は水素原子又は低級ア

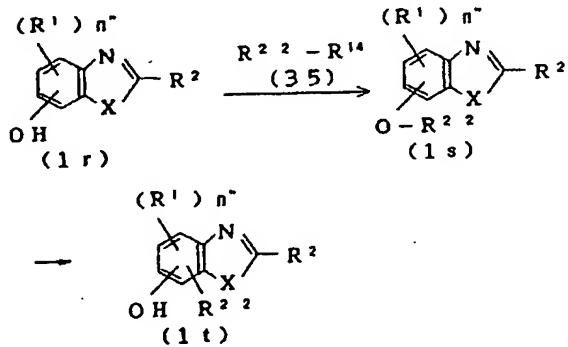
ルキル基を示す。]

化合物(1f)と化合物(31)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(32)と化合物(28)の反応は、前記反応式-13の化合物(23)と化合物(28)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(33)と化合物(34)の反応は、前記反応式-13の化合物(29)と化合物(30)の反応と同様の条件下に行なわれる。

【反応式-15】



[式中R¹、R²、X及びR¹⁴は前記に同じ。n'は0又は1を示す。R²²は低級アルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルキル基及び水酸基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。]

化合物(1r)と化合物(35)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)

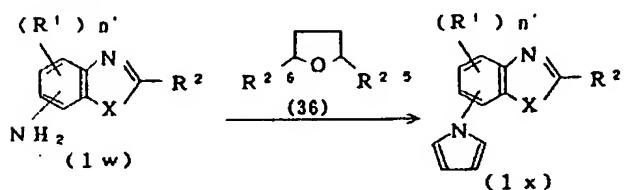
の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(1s)と化合物(1t)に導く反応は、通常クライゼン転位反応と呼ばれ、この反応は適当な溶媒中で原料化合物を加熱することにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテル、ジメチルアニリン、テトラヒドロナフタレン等の高沸点溶媒を例示できる。該反応は、通常100～250℃、好ましくは150～250℃にて行なわれ、1～30時間程度で終了する。

上記反応で化合物(1s)の基-O-R²²の種類によっては化合物(1r)と化合物(35)の反応と同様の条件下に直接化合物(1t)を得ることもある。

1～30時間程度で終了する。

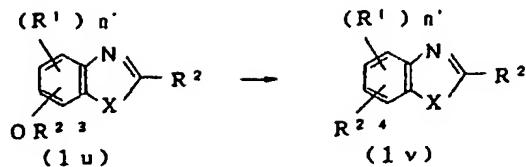
[反応式-17]



[式中R¹、R²、X及びn'は前記に同じ。R²⁶及びR²⁵は、それぞれ低級アルコキシ基を示す。]

化合物(1w)と化合物(36)との反応は、適当な溶媒中、酸の存在下に実施することができる。ここで使用される溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸、これらの混合溶媒

[反応式-16]

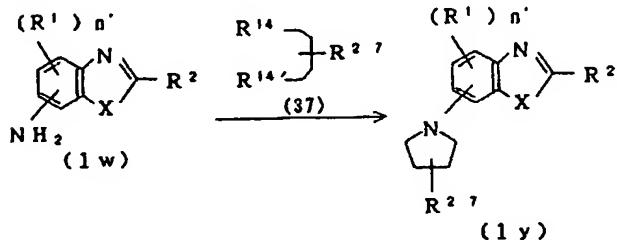


[式中R¹、R²、X及びn'は前記に同じ。R²³は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノチオカルボニル基を示す。R²⁴は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニルチオ基を示す。]

化合物(1u)を化合物(1v)に導く反応は、適当な溶媒中で、原料化合物を加熱することにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジフェニルエーテル、ジメチルアニリン、テトラヒドロナフタレン等の高沸点溶媒を例示できる。該反応は、通常100～350℃、好ましくは150～300℃付近にて、

等を挙げることができる。また使用される酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉛酸、ギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸を例示できる。該反応は通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に0.5～5時間程度で終了する。化合物(36)の使用量としては、化合物(1w)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量使用するのがよい。

[反応式-18]

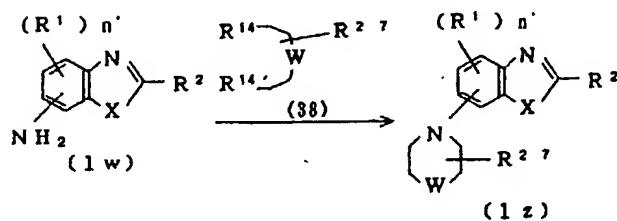


[式中R¹、R²、R¹⁴、R¹⁴'、X及びn'

は前記に同じ。R²⁷ は水素原子、低級アルキル基を有することのあるアミノ基、置換基として水酸基を有する低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基を示す。】

化合物(1w)と化合物(37)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

[反応式-19]

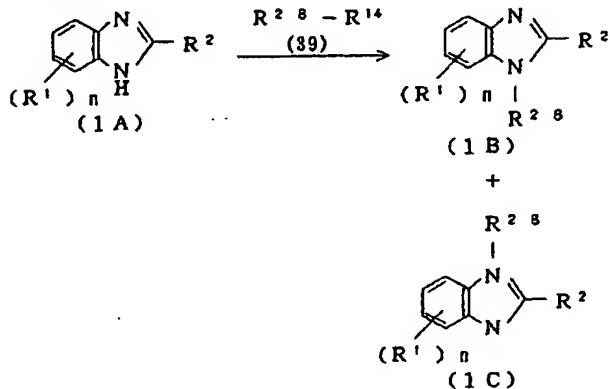


[式中R¹、R²、R¹⁴、R^{14'}、R²⁷、X及びn'は前記に同じ。Wは基-CH₂-又は窒素原子を示す。]

合物との反応は、例えば塩基性化合物の存在下適当な溶媒中にて行なうのがよい。ここで塩基性化合物としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を挙げることができる。また溶媒としては、例えばジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。化合物(1A)と化合物(39)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル程度、好ましくは等モル~2倍モル程度とするのがよい。該反応は、通常0~100°C程度、好ましくは0~70°C付近にて行なわれ、一般に0.5~1.2時間程度で終了する。

化合物(1w)と化合物(38)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

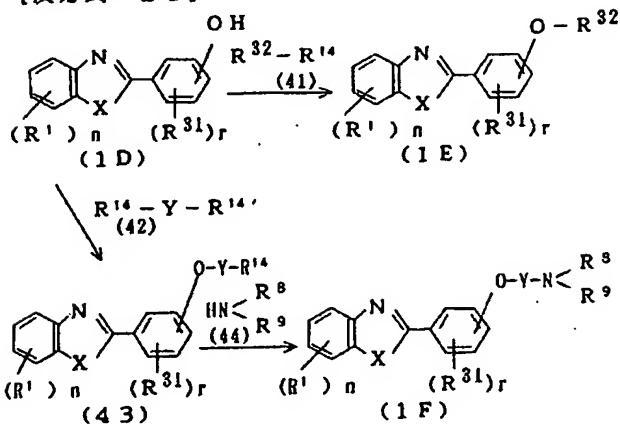
[反応式-20]



[式中R¹、R²、R¹⁴及びnは前記に同じ。R²⁸は低級アルキル基、低級アルケニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。]

一般式(1A)の化合物と一般式(39)の化

[反応式-21]



[式中R¹、R⁸、R⁹、R¹⁴、Y、X及びnは前記に同じ。R³²はハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、又は基-Y-N<R⁹ (Y、R⁸及びR⁹は前記に同じ。)を示す。rは0、1又は2を示す。R³¹はハロゲン原子を有することのある低級

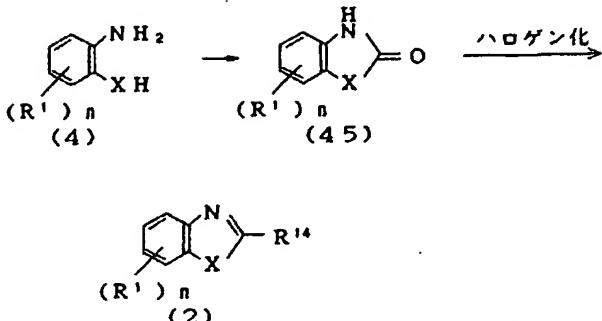
アルコキシ基、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子又は基-O-Y-N^R₉ (Y、R⁸及びR⁹は前記に同じ。)を示す。】

化合物(1D)と化合物(41)の反応及び化合物(1D)と化合物(42)の反応は、前記反応式-8の化合物(1f)と化合物(15)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(43)と化合物(44)の反応は、前記反応式-9の化合物(17)と化合物(18)の反応と同様の条件下に行なわれる。

前記反応式-1で出発原料(2)は例えば、以下の方法にて製造される。

【反応式-22】



【式中R¹、X、R¹⁴及びnは前記に同じ。】

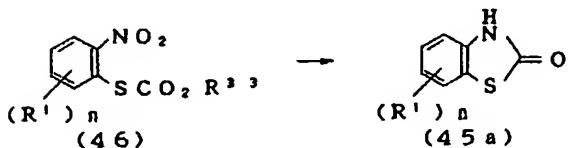
化合物(4)を化合物(45)に導く反応は、適当な溶媒中、カルボニル化剤の存在下に両者を反応させることにより行なわれる。ここで使用される溶媒としては、クロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類を例示できる。カルボニル化剤としては、尿素、N、N'-カルボニルジイミダゾ

ール等を例示できる。該反応は、通常室温～20°C、好ましくは室温～150°C付近にて、1～10時間程度にて終了する。カルボニル化剤の使用量としては、化合物(4)に対して、少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量するのがよい。

化合物(45)のハロゲン化反応は、前記反応式-12の化合物(25)のハロゲン化反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(45)は以下の反応式の方法により製造されることができる。

【反応式-23】

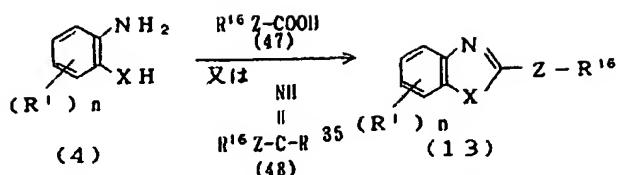


【式中R¹及びnは前記に同じ。R²は低級アルキル基を示す。】

化合物(46)を化合物(45a)に導く反応は、前記反応式-6の化合物(12)を化合物(1d)に導く反応と同様の条件下に還元後、続いて水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート類等の存在下通常0～100°C、好ましくは0～70°C付近にて、10分～5時間反応させることにより行なわれる。該反応の反応系内に過酸化水素を添加することにより反応は有利に進行する。

反応式-7の出発原料である化合物(13)は例えば下記反応式に示す方法により製造される。

[反应式-24]



[式中 R' 、 n 、 X 、 R^{16} 及び Z は前記に同じ。
 R^{3-5} は低級アルコキシ基を示す。]

化合物(4)と化合物(47)の反応は、前記反応式-2の化合物(4)と化合物(5)の反応と同様の条件下に行なわれる。

化合物(4)と化合物(48)との反応は、適当な溶媒中にて行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エタノール、メタノール、イソブロバノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロ

タノール、エタノール、イソブロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネニッケル等が挙げられる。触媒は、出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は、通常-20~-150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で終了する。

一般式(1)でR¹の少なくとも一つが低級アルコキシ基である化合物又はR²がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが低級アルコキシ基で

フラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等を例示できる。該反応は通常0～100℃、好ましくは室温～70℃付近にて10～80時間程度にて終了する。

化合物(48)の使用量は、化合物(4)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～3倍モル量とするのがよい。

一般式 (1) の化合物で、R' の少なくとも一つがニトロ基を示すとき、これを還元することにより R' の少なくとも一つがアミノ基である化合物に還くことができる。

該還元反応は、前記反応式-6の化合物(1-2)を化合物(1-d)に導く反応と同様の条件下に行なわれる。それに加えて、以下に示すような適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元する方法によっても行なわれることができる。

使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メ

あるフェニル基のとき、臭化水素酸、塩酸等の酸と水、メタノール、エタノール、イソプロピアルコール等の溶媒との混合物中で、30～150℃、好ましくは50～120℃に加熱処理することにより、R¹の少なくとも一つが水酸基又はR²がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが水酸基であるフェニル基である化合物（1）に導くことができる。また、加水分解することによってもR¹の少なくとも一つが水酸基又はR²がフェニル環上の置換基の少なくとも一つが水酸基であるフェニル基である化合物（1）を得ることができる。この加水分解は適当な溶媒中酸の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロロアルコール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等の極性溶媒、これらの混合溶媒等を

挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸類、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素等のルイス酸、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のヨウ化物、上記ルイス酸とヨウ化物の混合物等を挙げることができる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃にて好適に進行し、一般に0.5～20時間程度で終了する。また、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、n-ブタノンチオリチウム、t-ブタノンチオリチウム等のアルキルチオリチウム塩、エタンチオナトリウム等のアルキルチオアルカリ金属塩等の存在下反応させることによっても行なうことができる。

一般式 (1) で、R² が基-N<_{R^{13a}}^{R^{12a}}

(R^{12a} は低級アルカノイル基、R^{13a} は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基を示

す。) を有する5又は6員環の飽和の複素環のとき、前記一般式-10の化合物 (11c) を化合物 (11) に導く反応と同様にして、基

-N<_{R^{13a}}^{R^{12a} のR^{12a} の部分が低級アルキル基である化合物に導くことができる。}

一般式 (1) で、R² が-N<_{R^{13a}}^{R^{12a} (R^{12a} 及びR^{13a} は前記に同じ。) を有する5又は6員環の飽和の複素環又はR¹ が}

←O-A→_n N<_{R^{5b}}^{R^{4a} (A、m、R^{4a}及びR^{5b}は前記に同じ。) のとき、加水分解することにより、基-N<_{R^{13a}}^{R^{12a} のR^{12a} の部分及び基}}

←O-A→_n N<_{R^{5b}}^{R^{4a} のR^{5b}の部分が水素原子である化合物に導くことができる。}

この加水分解反応には、通常の加水分解の反応条件をいずれも適用でき、具体的には例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の塩基性化

物、硫酸、塩酸、硝酸等の鉱酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸等の溶媒又はそれらの混合溶媒中にて行なわれる。該反応は、通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて進行し、一般に0.5～20時間程度にて終了する。

一般式 (1) でR² が基-NH-R^{13a}

(R^{13a} は前記に同じ。) を有する5又は6員環の飽和の複素環のとき、前記反応式-10の化合物 (11) を化合物 (1j) に導く反応と同様の

条件下に反応して、R² が基-N<_{R^{12b}}^{R^{13a}}

(R^{12b} は低級アルキル基を示す。) を有する5又は6員環の飽和の複素環に導くことができる。

一般式 (1) でR² が基-N<_{R¹¹}^{R¹⁰ を示し、R¹⁰ 及びR¹¹ が複素環を形成し、その窒素原子上にフェニル低級アルコキシカルボニル基を有するとき、前記一般式 (1) でR^{12a} が低級アルカノイル基である化合物の加水分解反応と同様の条件下に加水分解して、その窒素原子上が水素原子である化合物に導くことができる。}

一般式 (1) で、R² がフェニル環上に少なくとも一つ低級アルキル基を有するフェニル基のとき、メタンスルホン酸、酢酸等の酸中、通常室温～150℃、好ましくは50～120℃付近にて1～7時間程度加熱することによりフェニル環上の少なくとも一つの低級アルキル基が脱アルキル化された化合物を得ることができる。

一般式 (1) でR² がピロリル基であるとき、前記反応式-20の化合物 (1A) と化合物

(39) の反応と同様の条件下に反応してピロリル基の1位が低級アルキル化された化合物を得る

ことができる。

一般式(1)でR⁶又はR⁷の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(11)と化合物(19)の反応と同様の条件下に反応してR⁶又はR⁷の少なくとも一方が低級アルキル基である化合物に導くことができる。

一般式(1)でR⁸又はR⁹の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(11)と化合物(19)との反応と同様の条件下に反応して、R⁸又はR⁹の少なくとも一方が低級アルキル基又はシクロアルキル基である化合物に導くことができる。

一般式(1)でR¹⁰又はR¹¹或いはR¹²又はR¹³の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(11)と化合物(19)との反応と同様の条件下に反応して、R¹⁰又はR¹¹或いはR¹²又はR¹³の少なくとも一方が、低級アルキル基である化合物に導くことができる。

また上記一般式(1)のベンズアゾール誘導体の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容される塩基と塩を形成させることができる。斯かる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物を例示できる。

本発明の化合物は、当然に光学異性体、立体異性体を含むするものである。

本発明の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑潤剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としは各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用で

一般式(1)でR¹²又はR¹³の少なくとも一方が水素原子を示すとき、前記反応式-10の化合物(11)と化合物(20)との反応条件と同様の条件下に反応して、R¹²又はR¹³の少なくとも一方が低級アルカノイル基である化合物に導くことができる。

斯くして得られる各々の行程での目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレバラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

上記一般式(1)のベンズアゾール誘導体は、薬理的に許容される酸と塩を形成させることができる。斯かる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、藤酸、コハク酸、マレイン酸、フマール酸、酢酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸等の有機酸を例示できる。

き、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルビロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、デルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチ

レングリコール等の消泡剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、崩溶被包錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際して、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが肝ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成

形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ペントナイト等を使用できる。

本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式

(1) の化合物又はその塩の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中 1 ~ 70 重量% とするのがよい。

本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独で或いはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の医薬製剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である一般式 (1) の化合物の量は 1 日当たり体重 1 kg 約 0.06 ~ 1.00 mg とするのがよく、該製剤は 1 日に 2 ~ 4 回に分

けて投与することができる。

実施例

以下に製剤例、参考例、実施例及び薬理試験を掲げる。

製剤例 1

錠剤の調製

配 合	量 (g)
6-トリフルオロメチル-2-（2-チエニル）ベンズイミダゾール	5
乳糖（日本薬局方品）	50
コーンスター（日本薬局方品）	25
結晶セルローズ（日本薬局方品）	25
メチルセルローズ（日本薬局方品）	1.5
ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方品)	1

上記本発明の化合物、乳糖、コーンスター及び結晶セルローズを充分混合し、メチルセルローズの 5% 水溶液で顆粒化し、200 メッシュの篩

に通して注意深く乾燥し、これを常法により打錠して錠剤1000錠を調製する。

製剤例2

カプセル剤の調製

配 合	量 (g)
6-ヒドロキシ-(2-メトキシフ エニル)ベンズチアゾール	10
乳糖(日本薬局方品)	80
澱粉(日本薬局方品)	30
滑石(日本薬局方品)	5
ステアリン酸マグネシウム (日本薬局方品)	1

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるように充分攪拌した後所望の寸法を有する経口投与用のゼラチンカプセルに充填し、カプセル1000個を調製する。

製剤例3

注射剤の調製

トをその溶液中に溶解し、その溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌沪過することにより滅菌して注射剤を調製する。

参考例1

2-メルカブト-4-クロロアニリン30g、尿素20gをクロロベンゼン400mlに加え空素雰囲気下、130℃で6時間加熱攪拌した。デカンテーションして浴媒を除き残渣の結晶を沪取、ジエチルエーテルで洗浄し、無色針状晶17.8gの6-クロロベンズチアゾール-2-オンを得た。

融点: 192~195℃

参考例2

6-クロロベンズチアゾール-2-オン5gをオキシ塩化リン30mlに加え10時間加熱還流した。氷水にあけクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸マグネシウム)し、

配 合	量 (g)
6-(ジメチルアミノカルボニルチオ)	1
-2-(1-メチル-2-ビロリル)	
ベンズチアゾール	
ポリエチレングリコール(分子量: 0.3 4000)(日本薬局方品)	
塩化ナトリウム(日本薬局方品)	0.9
ポリオキシエチレンソルビタンモノ	0.4
オレート(日本薬局方品)	
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1
メチル-バラベン(日本薬局方品)	0.18
プロピル-バラベン(日本薬局方品)	0.02
注射用蒸留水	100(ml)
上記バラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解し、その溶液を40℃まで冷却し、本発明の化合物、ポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエー	

減圧下、浴媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶の2.6-ジクロロベンズチアゾール2.7gを得た。

融点: 93~94℃

参考例2と同様にして以下の化合物を得る。

○2, 7-ジクロロベンズチアゾール

融点: 49~50℃(n-ヘキサンより再結晶)、無色針状

○2, 6-ジクロロ-4-メチルベンズチアゾール

NMR (CDCl₃) δ:

2.67 (3H, s)

7.28 (1H, m)

7.58 (1H, m)

○2, 5-ジクロロベンズチアゾール

融点: 65~66℃(n-ヘキサンより再結晶)、無色板状

- 2-クロロ-6-(1-ビペリジニル)ベンズチアゾール
融点: 66~67℃ (酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶)、淡黄色ブリズム状
- 2-クロロ-6-エトキシ-4-ニトロベンズチアゾール
融点: 174.5~175.5℃ (クロロホルム-*n*-ヘキサンより再結晶)、淡黄色針状
- 2-クロロ-6-メトキシ-5-ニトロベンズチアゾール
淡褐色ブリズム状 (塩化メチレン-*n*-ヘキサンより再結晶)
NMR (CDCl₃) δ:
1. 52 (3H, t, J = 7 Hz)
4. 22 (2H, q, J = 7 Hz)
7. 40 (1H, s)
8. 33 (1H, s)

Hz)

7. 63 (1H, d, J = 8, 4 Hz)
11. 5 (1H, br-s)

参考例4

2-クロロ-4-ニトロアニリン25g、トリエチルアミン22gをクロロホルム300mlに加え氷冷下、o-メトキシベンゾイルクロライド29.6gの塩化メチレン溶液30mlを滴下し、室温にて終夜搅拌した。クロロホルムを留去し、残渣に水を加えて結晶化させ、エタノールを加え沪取した。エタノールで洗净し、乾燥し、3-クロロ-4-(o-メトキシベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン28gを得た。

参考例5

3-クロロ-4-(o-メトキシベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン28g、五硫化リン22gをトルエン300mlに加え、100℃で終夜加热搅拌した。冰水にあけクロロホルムで抽出した。

参考例3

2-エトキシカルボニルメチオ-5-クロロニトロベンゼン5g及び還元鉄5.3gをメタノール40mlに加え加热還流下、濃塩酸10mlを30分で滴下した。その後1時間毎に濃塩酸10mlを滴下し、3時間加热還流した。反応液を熱時セライト沪過し残分をアセトンで洗净した。母液及びアセトン洗净液を濃縮し、水を加え析出晶を沪取した。析出晶を水酸化ナトリウム0.6gを含む50mlの水に加え更に0.5時間搅拌した。そこに28%過酸化水素水3滴、及び活性炭0.5gを加え、更に0.5時間搅拌した。不溶物を沪去し母液を10%塩酸で中和し析出晶を沪取、水洗後、乾燥し白色粉末の5-クロロベンズチアゾール-2-オン2.4gを得た。

NMR: δ ppm (DMSO-d₆):
7. 13 (1H, d, J = 2, 1 Hz)
7. 20 (1H, d-d, J = 2, 1, 8, 3

クロロホルム脂を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエタノールより再結晶し橙色針状晶の3-クロロ-4-(o-メトキシベンゾイルアミノ)ニトロベンゼン19.7gを得た (融点: 132~136℃)。

参考例6

4-ヒドロキシ-3-*t*-ブチル安息香酸2gを塩化チオニル20mlに加え、ジメチルホルムアミド1滴を加え室温下、2時間搅拌した。減圧下濃縮後、乾燥クロロホルムを加え、3回共沸させた。このものを乾燥クロロホルム5mlに溶解後、4-シアノ-2-プロモアニリン1.89g、4-ジメチルアミノピリジン0.12g、ピリジン10mlの混合物中に室温にて滴下した。室温下、終夜搅拌後、減圧下、ピリジンを留去した。エタノールを加え、析出晶を沪取、エタノール:ジエチルエーテル=1:2で洗净した。エタノールより再結晶し、白色粉末の3-プロモ-4-(4-

メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ) ベンゾニトリル 2. 93 g を得た。

融点: 181~182°C

参考例 7

3-プロモ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ) ベンゾニトリル 2. 7 g、2. 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジフェニルエタン-2, 4-ジスルフィド 2. 82 g をキシレン 100 mL に加え、110°C で 2 時間加熱攪拌した。減圧下キシレンを留去後、飽和重曹水を加え、塩化メチレン抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒を留去した。エタノール-*n*-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶 1. 5 g の 3-プロモ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルベンゾイルアミノ) ベンゾニトリルを得た。

融点 188~189°C

乾燥(硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣に *n*-ヘキサンを加え、結晶化させた後、沪取、乾燥し、白色粉末の 2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール 0. 9 g を得た。

参考例 10

2-アミノ-4-クロロアニリン 14. 3 g の塩化メチレン溶液(300 mL) に氷冷下、クロロアセトイミド酸メチル・塩酸塩 18. 7 g を少量ずつ添加した。添加後、室温下 2 日間攪拌後、更にクロロアセトイミド酸メチル・塩酸塩 10 g を添加した。更に 1 日攪拌後、塩化メチレン層を飽和重曹水、水で洗浄後、乾燥(硫酸ナトリウム) した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: 酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1: 1: 1) で精製し、クロロホルム-*n*-ヘキサンで再結晶し、淡褐色粉末の 2-クロロメチル-5-クロロベンズイミダゾール

上記参考例 5 又は 7 と同様にして 3-クロロ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルチオベンゾイルアミノ) ニトロベンゼンを得る。

融点: 185°C (昇華)、

無色鱗片状(キシレンより再結晶)

参考例 8

3, 4-ジアミノベンズトリフルオライド 1. 2 g、N, N'-カルボニルジイミダゾール 1. 4 g を無水テトラヒドロフラン 20 mL に加え、窒素気流下、9 時間加熱還流した。水にあけ、析出品を沪取、水洗、乾燥し、白色粉末の 5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾロン 1. 3 g を得た。

参考例 9

5-トリフルオロメチル-2-ベンズイミダゾロン 1. 3 g をオキシ塩化鉄 20 mL に加え、3 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、

1.3 g を得た。

NMR: δ ppm (CDCl₃) :

4. 85 (2H, s)

7. 27 (1H, d-d, J = 2, 8, 5 Hz)

7. 33~7. 90 (2H, m)

9. 96 (1H, br-s)

参考例 11

2-アミノ-4-クロロアニリン 2. 9 g、クロロ酢酸 2. 5 g を 4 N-塩酸 50 mL に加え、2 時間加熱還流した。アンモニア水で中和し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン: メタノール = 30: 1) で精製し、淡黄色結晶の 2-クロロメチル-5-クロロベンズイミダゾール 0. 6 g を得た。

NMR: δ ppm (CDCl₃) :

4. 85 (2H, s)

7. 27 (1H, d-d, J = 2, 8, 5 Hz)
 7. 33~7. 90 (2H, m)
 9. 96 (1H, br-s)

参考例 12

3-ニトロ-4-アミノベンゾトリフルオライド 4 g、4-ジメチルアミノピリジン 0.12 g のピリジン溶液 40 mL に 2-テノイルクロライド 3.4 g を滴下した。室温下 3 時間攪拌後氷水にあけ析出晶を沪取した。結晶を酢酸エチルに溶かし、1N 塩酸、水、飽和重曹水、水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）した。減圧下濃縮後、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶の 3-ニトロ-4-(2-テノイルアミノ)-ベンゾトリフルオライド 1.6 g を得た。

参考例 13

4-ニトロ-0-フェニレンジアミン 1 g、4-ジメチルアミノピリジン 4.0 mg をピリジン 10 mL に溶解させ氷冷下、2-テノイルクロライド

-6-(3-エトキシ-3-イミノプロポキシ)ベンズチアゾール 2.2 g を得た。

NMR: δ ppm (CDCl₃):

1. 30 (3H, t, J = 7 Hz)
 1. 51 (18H, s)
 2. 10 (2H, m)
 2. 48 (2H, t, J = 7 Hz)
 4. 06 (2H, t, J = 7 Hz)
 4. 13 (2H, q, J = 7 Hz)
 5. 54 (1H, s)
 7. 03 (1H, d-d, J = 9, 2, 5 Hz)
 7. 31 (2H, d, J = 2, 5 Hz)
 7. 85 (2H, s)
 7. 90 (2H, d, J = 9 Hz)

実施例 1

2.6-ジクロロベンズチアゾール 1 g、ビペラジン 4.2 g を α -ピコリン 30 mL に加え 100°C で 5 時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後、

0.96 g を滴下した。室温にて終夜攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。5% 塩酸を加え塩化メチレン抽出し、有機層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下濃縮した。析出した結晶を沪取、塩化メチレンより再結晶し、黄色粒状晶の 2-(2-テノイルアミノ)-5-ニトロアニリン 1 g を得た。

融点: 204~205°C

参考例 14

2-(3, 5-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-シアノプロポキシ)ベンズチアゾール 2 g をクロロホルム 100 mL、エタノール 10 mL の混液に加えメタノール-冰冷下、塩酸ガスを通じた。5°C で一夜放置後、冷水酸化ナトリウム溶液にあけ、クロロホルム抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去し、淡緑色油状物の 2-(3, 5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)

残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン:メタノール = 8:1）で精製し、塩酸を加え、濃縮乾固した。含水エタノールより再結晶して、無色板状晶の 2-ビペラジノ-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩 0.31 g を得た。

NMR: δ ppm (DMSO-d₆):

3. 2~3. 4 (4H, m)
 3. 8~4. 0 (4H, m)
 7. 35 (1H, d-d, J = 2, 1, 8, 6 Hz)
 7. 51 (1H, d, J = 8, 6 Hz)
 7. 99 (1H, d, J = 2, 2 Hz)

実施例 2

2-クロロ-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール 0.6 g を 3-クロロアニリン 5 mL に

加え、窒素雰囲気下、140°Cで2時間、加热攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20:1）で精製し、アセトン中、硫酸塩とした後、含水エタノールより再結晶し、白色粉末の2-(3-クロロフェニルアミノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・硫酸塩0.3gを得た。

融点：247~250°C (分解)

実施例3

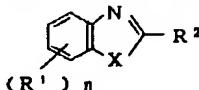
2, 6-ジクロロベンズチアゾール3g、4-アセトアミドビペリジン・塩酸塩5g及びDBU 2gを2, 6-ルチジン50mlに加え100°Cで8時間加热攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20:1）で精製した。クロロホルムより再結晶して、無色針状品の2-(4-アセトアミドビペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール2.5gを得た。

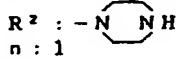
融点：234~235°C

実施例1、2及び3と同様にして適当な出発原料を用いて下記第1表に示す化合物を得る。

第 1 表



実施例4 構 造



n : 1

X : S

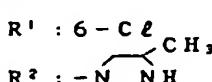
結晶形：淡褐色粉末状

再結晶溶媒：エタノール-ジエチルエーテル

融点：215~218°C (分解)

形態：3HCl

実施例5 構 造



n : 1

X : S

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：酢酸エチル-ローラーキサン

融点：99~100°C

形態：遊離

実施例6

構 造



n : 1 X : S

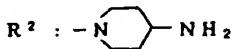
結晶形：褐色鱗片状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：300°C以上 NMR分析結果：1)

形態：HCl

実施例7

構 造



n : 1 X : S

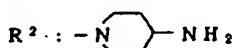
結晶形：無色針状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：320°C以上 NMR分析結果：2)

形態：HCl

実施例8

構 造



n : 1 X : S

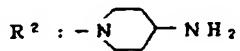
結晶形：無色針状 再結晶溶媒：エタノール-水

融点：320°C以上 NMR分析結果：3)

形態：HCl

実施例9

構 造

 $R^1 : 4, 6\text{-diClC}_6$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：無色鱗片状

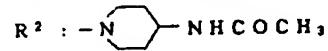
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：300°C以上 NMR分析結果：4)

形 態：2HCl

実施例10

構 造

 $R^1 : 4, 6\text{-diClC}_6$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：無色針状

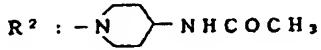
再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル

融 点：252~253°C

形 態：遊離

実施例11

構 造

 $R^1 : 6\text{-OCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：無色針状

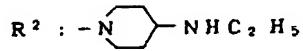
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：147~148.5°C

形 態：遊離

実施例12

構 造

 $R^1 : 6\text{-ClC}_6$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：白色粉末状

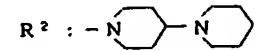
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：300~302°C

形 態：HCl

実施例13

構 造

 $R^1 : 6\text{-ClC}_6$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：166~167°C

形 態：遊離

実施例14

構 造

 $R^1 : 6\text{-ClC}_6$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：白色粉末状

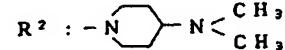
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：285°C (分解)

形 態：HCl

実施例15

構 造

 $R^1 : 4\text{-CH}_3$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル

融 点：262~266°C

形 態：2HCl

実施例16

構 造

 $R^1 : 6\text{-N}$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：白色粉末状

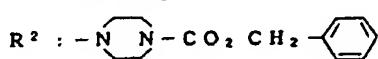
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール-水

融 点：292~293°C (分解)

形 態：2HCl

実施例 25

構 造

 $R^1 : 6 - NH_2$  $n : 1$ $X : S$

結晶形：淡黄色鱗片状

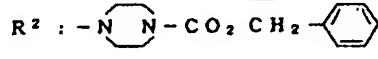
再結晶溶媒：エタノール

融 点：126~129°C

形 態：遊離

実施例 26

構 造

 $n : 1$ $X : S$

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：エタノール-*n*-ヘキサン

融 点：111~114°C

形 態：遊離

実施例 27

構 造

 $R^1 : 4, 6 - di C_6$ $R^2 : - NH_2$ $n : 2 \quad X : S$

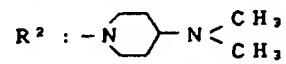
結晶形：白色粉末状

NMR分析結果：6)

形 態：遊離

実施例 28

構 造

 $R^1 : 6 - OH$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

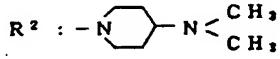
再結晶溶媒：エタノール-水

NMR分析結果：7)

形 態：遊離

実施例 29

構 造

 $R^1 : 5 - NH_2$
 $6 - OC_2 \text{H}_5$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：淡黄色針状

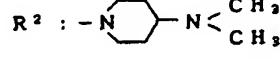
再結晶溶媒：酢酸エチル

融 点：149~151°C

形 態：遊離

実施例 30

構 造

 $R^1 : 4 - NH_2$
 $6 - OC_2 \text{H}_5$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：無色針状

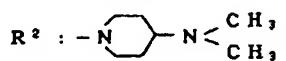
再結晶溶媒：酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融 点：142~143°C

形 態：遊離

実施例 31

構 造

 $R^1 : 4 - NH_2$
 $6 - OH$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：灰色粉末状

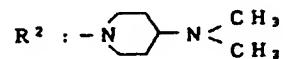
再結晶溶媒：ジメチルホルムアミド-ジエチルエーテル

融 点：255~260°C

形 態：遊離

実施例 32

構 造

 $R^1 : 4 - NHCOCH_3$
 $6 - OH$  $n : 2$ $X : S$

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：メタノール-水

融 点：230~232°C

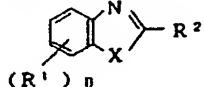
形 態：遊離

実施例33

2-アミノ-5-エトキシチオフェノール5g及びビリジン3.5gをトルエン120mlを懸濁攪拌下、0-メトキシベンソイルクロライド6gを滴下した。8時間加熱還流後、水にあけ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣にエタノールを加え、析出品を沪取した。得られた結晶をメタンスルホン酸6.0mlに溶解し、五酸化リン6gを加え80°Cで4時間加熱攪拌した。氷水にあけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:n-ヘキサン=1:1)で精製した。n-ヘキサンより再結晶し、淡青色針状品の2-(2-クロロフェニル)-6-エトキシベンズチアゾール1.6gを得た。

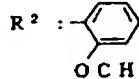
融点: 75~75.5°C

第2表



実施例35

構 造

R¹: 6-OH

n: 1 X: S

結晶形: 淡黄色ブリズム状

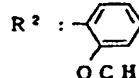
再結晶溶媒: エタノール-水

融 点: 190~195°C

形 態: 遊離

実施例36

構 造

R¹: 6-O(CH₂)₂, N<CH₃

n: 1 X: S

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: エタノール

融 点: 163~164°C

形 態: (COOH)₂

実施例34

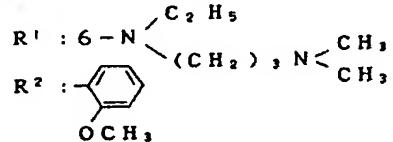
2-(2-テノイルアミノ)-5-ニトロアニリン0.1gを6N塩酸3mlに加え、0.5時間加熱還流した。水を加え、放冷して析出品を沪取、水より再結晶し無色針状品の2-(2-チエニル)-6-ニトロベンズイミダゾール・塩酸塩7.0mgを得た。

融点: 150~152°C

実施例33及び実施例34と同様にして適当な出発原料を用いて、下記第2表に示す各化合物を得た。また該化合物のNMR分析結果を下記第3表に示す。

実施例37

構 造



n: 1 X: S

結晶形: 淡黄色粉末状

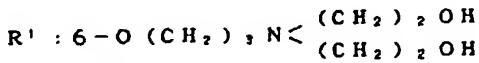
再結晶溶媒: エタノール

融 点: 180.5~183°C (分解)

形 態: (COOH)₂

実施例38

構 造



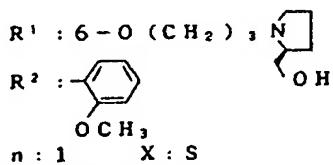
n: 1 X: S

結晶形: 無色ブリズム状

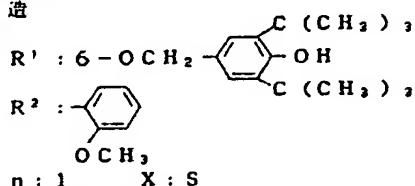
再結晶溶媒: n-ヘキサン-ジエチルエーテル

融 点: 83.0~85.5°C

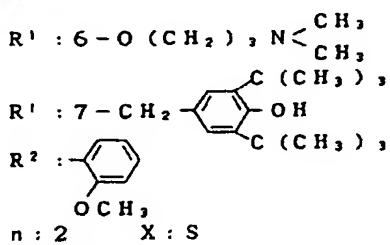
形 態: 遊離

実施例3 9
構 造

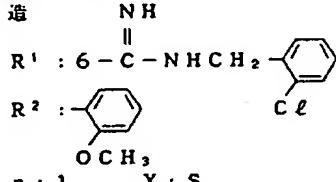
結晶形：無色粒状
再結晶溶媒：クロロホルム-n-ヘキサン
融点：49.0~51.0°C
形態：遊離

実施例4 0
構 造

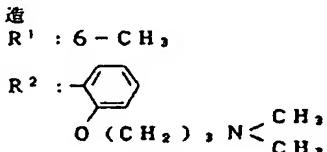
結晶形：無色針状
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン
融点：145~146°C
形態：遊離

実施例4 1
構 造

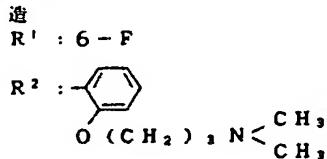
結晶形：無色針状
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン
融点：134~135°C
形態：遊離

実施例4 2
構 造

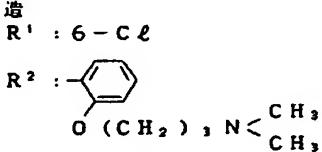
結晶形：白色粉末状
再結晶溶媒：クロロホルム
融点：275~277°C (分解)
形態：遊離

実施例4 3
構 造

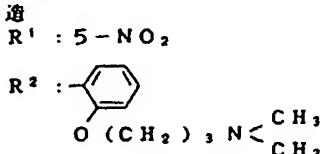
結晶形：白色粉末状
再結晶溶媒：エタノール-水
融点：195~196°C (分解)
形態：(COOH)₂

実施例4 4
構 造

結晶形：無色ブリズム状
再結晶溶媒：エタノール-水
融点：205~206°C (分解)
形態：(COOH)₂

実施例4 5
構 造

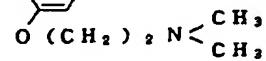
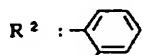
結晶形：白色粉末状
再結晶溶媒：エタノール-水
融点：199.5~201.5°C
形態：(COOH)₂

実施例4 6
構 造

結晶形：淡黄色針状
再結晶溶媒：エタノール
融点：196~198°C
形態：(COOH)₂

実施例47

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

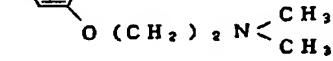
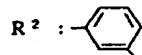
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：179~180°C

形 態：遊離

実施例48

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

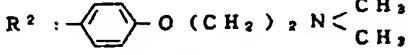
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：226.5~228°C (分解)

形 態：(COOH)₂

実施例49

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

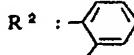
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：122~123°C

形 態：遊離

実施例50

構 造

 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

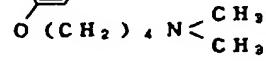
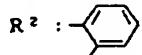
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：89.5~91.5°C

形 態：遊離

実施例51

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：淡黄色粉末状

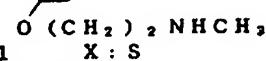
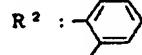
再結晶溶媒：エタノール-n-ヘキサン

融 点：173~176°C

形 態：HCl

実施例52

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

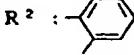
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：226~227°C (分解)

形 態：(COOH)₂

実施例53

構 造

 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

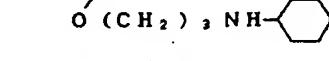
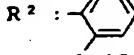
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：250~252°C (分解)

形 態：HCl

実施例54

構 造

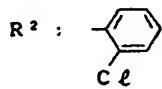
 $R^1 : 6 - C \ell$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：254~256°C

形 態：遊離

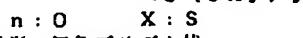
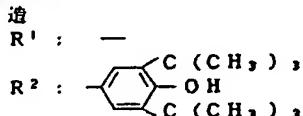
実施例 55
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色鱗片状

再結晶溶媒: エタノール-水

融 点: 183.5~185°C

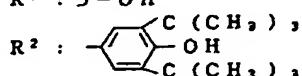
形 態: (COOH)₂実施例 56
構 造

n : 0 X : S

結晶形: 無色プリズム状

再結晶溶媒: n-ヘキサン

融 点: 97.5~99.5°C 形 態: 遊離

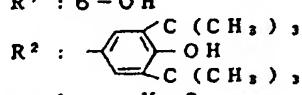
実施例 57
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

融 点: 240°C (昇華) 形 態: 遊離

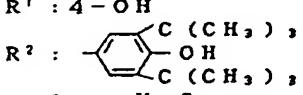
実施例 58
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

融 点: 289~291°C (分解) 形 態: 遊離

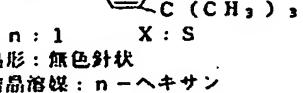
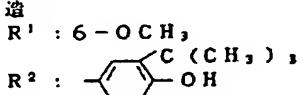
実施例 59
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色粉末状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

融 点: 179~180°C 形 態: 遊離

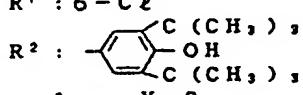
実施例 60
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン

融 点: 170.5~171.5°C 形 態: 遊離

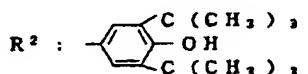
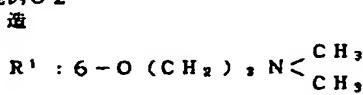
実施例 61
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル

融 点: 163.5~164°C 形 態: 遊離

実施例 62
構 造

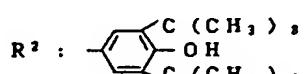
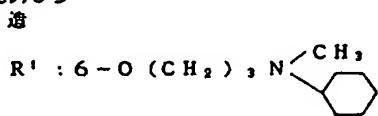
n : 1 X : S

結晶形: 白色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点: 205~220°C NMR分析結果: 8)

形 態: 遊離

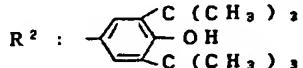
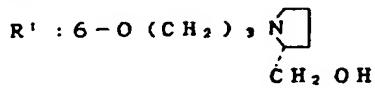
実施例 63
構 造

n : 1 X : S

結晶形: 淡黄色不定形

NMR分析結果: 9)

形 態: 遊離

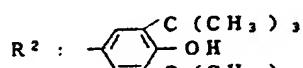
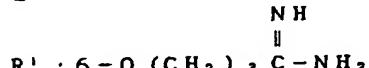
実施例64
構 造

n : 1 X : S

結晶形：淡黄色不定形

NMR分析結果：10

形 態：遊離

実施例65
構 造

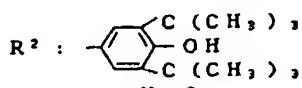
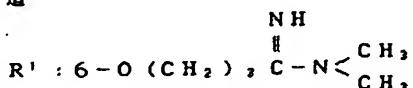
n : 1 X : S

結晶形：淡緑色針状

再結晶溶媒：2-プロパノール-ジエチルエーテル

融 点：185~187°C

形 態：HCl

実施例66
構 造

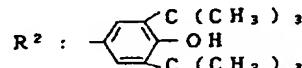
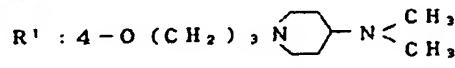
n : 1 X : S

結晶形：淡緑色粉末状

再結晶溶媒：2-プロパノール-ジエチルエーテル

融 点：247~250°C

形 態：HCl

実施例67
構 造

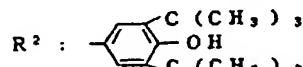
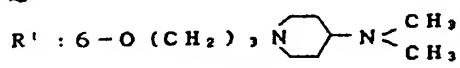
n : 1 X : S

結晶形：黄色粉末状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：104~106°C

形 態：遊離

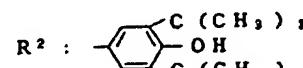
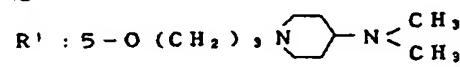
実施例68
構 造

n : 1 X : S

結晶形：白色粉末状

融 点：136~137°C NMR分析結果：11

形 態：遊離

実施例69
構 造

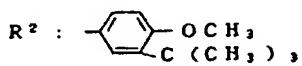
n : 1 X : S

結晶形：黄色粉末状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：163~164°C

形 態：遊離

実施例70
構 造R¹ : —

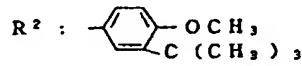
n : 0 X : S

結晶形：無色鱗片状

再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：58~61°C

形 態：遊離

実施例71
構 造R¹ : 6-CH₂OH

n : 1 X : S

結晶形：淡黄色針状

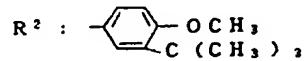
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：147~148°C

形 態：遊離

実施例7 2

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色粉末状

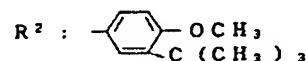
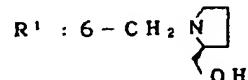
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：150~151°C

形 態：遊離

実施例7 3

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

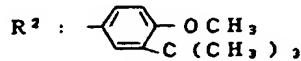
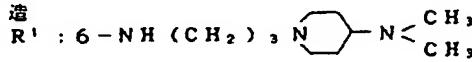
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：134~135°C

形 態：遊離

実施例7 4

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：淡黄色粉末状

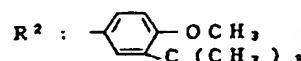
再結晶溶媒：エタノール

融 点：185~187°C



実施例7 5

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色粉末状

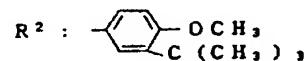
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：85~87°C

形 態：遊離

実施例7 6

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色粉末状

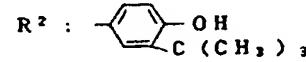
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：101~103°C

形 態：遊離

実施例7 7

構 造


 $n : 0 \quad X : S$

結晶形：淡黄色針状

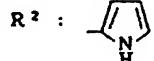
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：189~192°C (分解)

形 態：遊離

実施例7 8

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

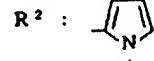
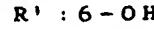
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：238~241°C (分解)

形 態：遊離

実施例7 9

構 造


 $n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

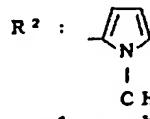
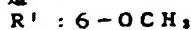
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：177.5~178.5°C (分解)

形 態：遊離

実施例80

構 造



n : 1 X : S

結晶形：淡黄色針状

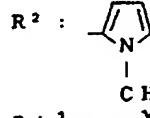
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：91~92°C

形 態：遊離

実施例81

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色粉末状

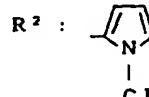
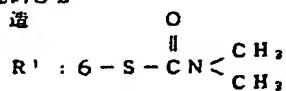
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル

融 点：157~158°C

形 態：遊離

実施例82

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色粉末状

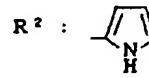
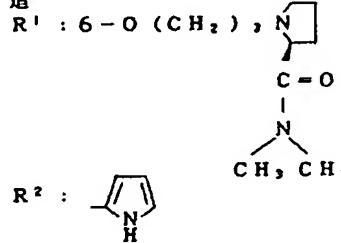
再結晶溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル

融 点：155~156°C

形 態：遊離

実施例83

構 造



n : 1 X : S

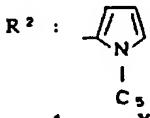
結晶形：淡黄色不定形

NMR分析結果：12)

形 態：遊離

実施例84

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色針状

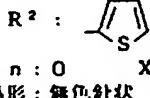
再結晶溶媒：n-ヘキサン-ジエチルエーテル

融 点：60~61°C

形 態：遊離

実施例85

構 造



n : 0 X : S

結晶形：無色針状

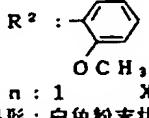
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：97.5~98°C

形 態：遊離

実施例86

構 造



n : 1 X : NH

結晶形：白色粉末状

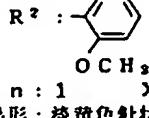
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：205~206.5°C

形 態：遊離

実施例87

構 造



n : 1 X : NH

結晶形：淡黄色針状

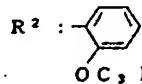
再結晶溶媒：2-ブロバノール-水

融 点：203~204°C

形 態：遊離

実施例88

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：白色粉末状

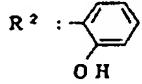
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融 点：91.5~92.0°C

形 態：遊離

実施例89

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：白色粉末状

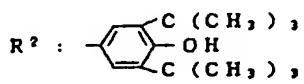
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-*n*-ヘキサン

融 点：264.5~265.5°C

形 態：遊離

実施例90

構 造

 $R^1 : 6 - C_2\ell$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：無色鱗片状

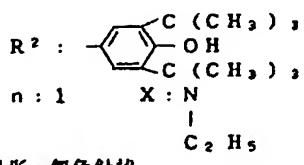
再結晶溶媒：ジクロロメタン-メタノール

融 点：286~292°C (分解)

NMR分析結果：13) 形 態：遊離

実施例91

構 造

 $R^1 : 6 - C_2\ell$ 

結晶形：無色針状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融 点：235~235.5°C

形 態：遊離

実施例92

構 造

 $R^1 : 6 - C_2\ell$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：無色粉末状

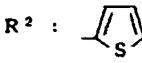
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール

融 点：184.5~194.5°C (分解)

形 態：HCl

実施例93

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：無色針状

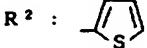
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融 点：191.5~192.5°C

形 態：遊離

実施例94

構 造

 $R^1 : 6 - C_2\ell$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡黄色鱗片状

再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融 点：226~229°C

形 態：遊離

実施例95

構 造

 $R^1 : 6 - C_2\ell$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡褐色粉末状

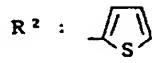
再結晶溶媒：ジクロロメタン-*n*-ヘキサン

融 点：237~238°C

形 態：遊離

実施例 96

構 造

 $R^1 : 6 - Br$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形: 無色粉末状

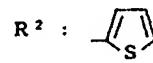
再結晶溶媒: ジクロロメタン- n -ヘキサン

融 点: 149~150°C

形 態: 遊離

実施例 97

構 造

 $R^1 : 6 - N$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形: 無色粉末状

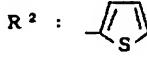
再結晶溶媒: ジクロロメタン- n -ヘキサン

融 点: 230°C (分解) NMR分析結果: 14)

形 態: 遊離

実施例 98

構 造

 $R^1 : 6 - N$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形: 無色粉末状

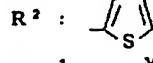
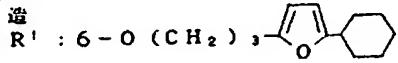
再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル

融 点: 171~172°C

形 態: 遊離

実施例 99

構 造

 $R^1 : 6 - O (CH_2)_3$  $n : 1 \quad X : NH$

結晶形: 淡黄色粉末状

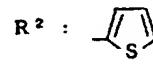
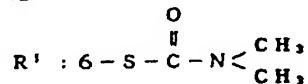
再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル

融 点: 150~151°C

形 態: 遊離

実施例 100

構 造

 $n : 1 \quad X : NH$

結晶形: 淡褐色粉末状

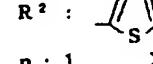
再結晶溶媒: エタノール- n -ヘキサン

融 点: 241~243°C

形 態: 遊離

実施例 101

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$ 

結晶形: 黑色粉末状

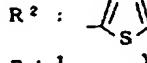
再結晶溶媒: ジエチルエーテル- n -ヘキサン

融 点: 145°C (昇華)

形 態: 遊離

実施例 102

構 造

 $R^1 : 5 - CF_3$ 

結晶形: 淡黄色粉末状

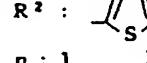
再結晶溶媒: ジクロロメタン- n -ヘキサン

融 点: 129~130°C

形 態: 遊離

実施例 103

構 造

 $R^1 : 6 - Cl$ 

結晶形: 淡黄色鱗片状

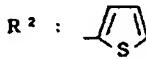
再結晶溶媒: イソプロピルアルコール-水

融 点: 156.5~159.5°C

形 態: 遊離

実施例 104

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$  $n : 1 \quad X : N$ 

結晶形：無色粉末状

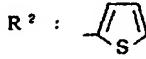
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：102~103°C

形 態：遊離

実施例 105

構 造

 $R^1 : 5 - CF_3$  $n : 1 \quad X : N$ 

結晶形：無色粉末状

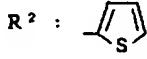
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：67~68°C

形 態：遊離

実施例 106

構 造

 $R^1 : 5 - CF_3$  $n : 1 \quad X : N$ 

結晶形：無色針状

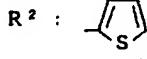
再結晶溶媒：ジエチルエーテル-メタノール

融 点：97~99°C

形 態：HCl

実施例 107

構 造

 $R^1 : 6 - CF_3$  $n : 1 \quad X : N$ 

結晶形：無色針状

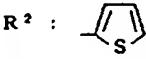
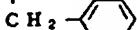
再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル

融 点：91~93°C

形 態：HCl

実施例 108

構 造

 $R^1 : 6 - Cl$  $n : 1 \quad X : N$ 

結晶形：淡黄色針状

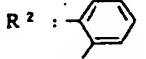
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融 点：154.5~157.5°C

形 態：遊離

実施例 109

構 造

 $R^1 : 6 - NO_2$  $n : 1 \quad X : S$ 

結晶形：淡黄色針状

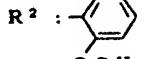
再結晶溶媒：エタノール

融 点：193~195°C

形 態：遊離

実施例 110

構 造

 $R^1 : 6 - NH_2$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：淡黄色鱗片状

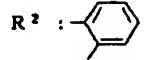
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：183.5~185°C

形 態：遊離

実施例 111

構 造

 $R^1 : 6 - NHCOCH_3$  $n : 1 \quad X : S$

結晶形：淡黄色針状

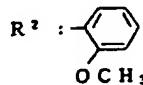
再結晶溶媒：エタノール

融 点：231~232°C

形 態：遊離

実施例 112

構 造



n : 1 X : S

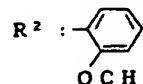
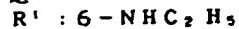
結晶形：白色粉末状

NMR 分析結果：15)

形 態：遊離

実施例 113

構 造



n : 1 X : S

結晶形：黄色針状

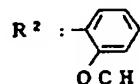
再結晶溶媒：塩化メチレン-*n*-ヘキサン

融 点：146.5~147.5°C

形 態：遊離

実施例 114

構 造



n : 1 X : S

結晶形：淡黄色針状

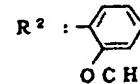
再結晶溶媒：エタノール

融 点：197.5~198.5°C

形 態：遊離

実施例 115

構 造



n : 1 X : S

結晶形：淡黄色ブリズム状

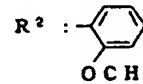
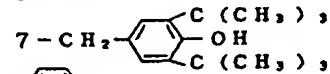
再結晶溶媒：エタノール-水

融 点：190~195°C

形 態：遊離

実施例 116

構 造



n : 1 X : S

結晶形：淡黄色鱗片状

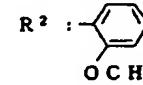
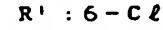
再結晶溶媒：酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融 点：225~226.5°C

形 態：遊離

実施例 117

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色針状

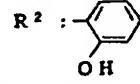
再結晶溶媒：塩化メチレン-*n*-ヘキサン

融 点：110.5~111°C

形 態：遊離

実施例 118

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色鱗片状

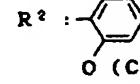
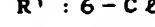
再結晶溶媒：クロロホルム

融 点：195~196°C

形 態：遊離

実施例 119

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色針状

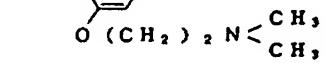
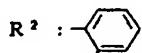
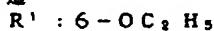
再結晶溶媒：塩化メチレン-*n*-ヘキサン

NMR 分析結果：16)

形 態：遊離

実施例 120

構 造



n : 1 X : S

結晶形：黄色粉末状

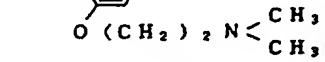
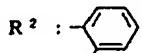
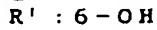
再結晶溶媒：エタノール

融 点：234~236°C (分解)

形 態：遊離

実施例 121

構 造



n : 1 X : S

結晶形：黄色粉末状

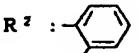
再結晶溶媒：エタノール

融 点：235~236°C

形 態：遊離

実施例 122

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色針状

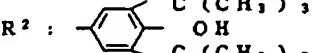
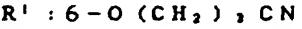
再結晶溶媒：イソプロピルアルコール

融 点：208~209°C

形 態：遊離

実施例 123

構 造



n : 1 X : S

結晶形：無色針状

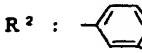
再結晶溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル

融 点：135~137°C

形 態：遊離

実施例 124

構 造

OCH₃C(CH₃)₃

n : 1 X : S

結晶形：無色針状

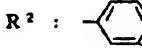
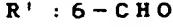
再結晶溶媒：エタノール

融 点：164~165°C

形 態：遊離

実施例 125

構 造

OCH₃C(CH₃)₃

n : 1 X : S

結晶形：淡黄色粉末状

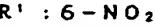
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：161~162°C

形 態：遊離

実施例 126

構 造

OCH₃C(CH₃)₃

n : 1 X : S

結晶形：黄色針状

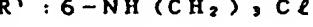
再結晶溶媒：エタノール

融 点：202~203°C

形 態：遊離

実施例 127

構 造

OCH₃C(CH₃)₃

n : 1 X : S

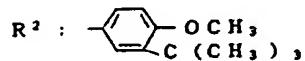
結晶形：淡褐色油状物

NMR分析結果：17)

形 態：遊離

実施例 128

構 造



$n : 1 \quad X : S$

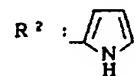
結晶形：淡黄色粉末状

NMR分析結果：1.8)

形 態：遊離

実施例 129

構 造



$n : 1 \quad X : S$

結晶形：淡褐色プリズム状

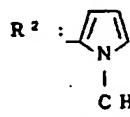
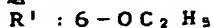
再結晶溶媒：エタノール

融 点：142.5～143.5℃

形 態：遊離

実施例 130

構 造



$n : 1 \quad X : S$

結晶形：無色針状

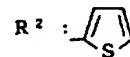
再結晶溶媒：n-ヘキサン

融 点：87～88℃

形 態：遊離

実施例 131

構 造



$n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡黄色粉末状

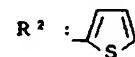
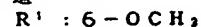
再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル

融 点：170℃以上(分解) NMR分析結果：1.9)

形 態：2HCl

実施例 132

構 造



$n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡黄色鱗片状

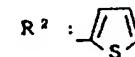
再結晶溶媒：クロロホルム-石油エーテル

融 点：82～85℃

形 態：遊離

実施例 133

構 造



$n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡黄色粉末状

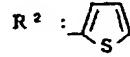
再結晶溶媒：エタノール-n-ヘキサン

融 点：202～205℃

形 態：遊離

実施例 134

構 造



$n : 1 \quad X : NH$

結晶形：淡黄色粉末状

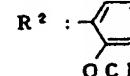
再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル

融 点：113～117℃

形 態：遊離

実施例 135

構 造



$n : 1 \quad X : S$

結晶形：白色粉末状

再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融 点：103～104℃

形 態：遊離

第 3 表

1	NMR (DMSO-d ₆) δ値 1. 55-1. 7 (2H, m) 2. 0-2. 2 (2H, m) 3. 15-3. 4 (2H, m) 4. 1-4. 2 (2H, m) 7. 32 (1H, d-d, J=2. 2Hz, 8. 6Hz) 7. 46 (1H, d, J=8. 6Hz) 7. 92 (1H, d, J=2. 1Hz)	4	NMR (DMSO-d ₆) δ値 1. 52-1. 78 (2H, m) 2. 00-2. 20 (2H, m) 3. 13-3. 52 (3H, m) 4. 00-4. 23 (2H, m) 7. 50 (1H, d, J=2Hz) 7. 95 (1H, d, J=2Hz) 8. 05-8. 48 (3H, m)
2	NMR (DMSO-d ₆) δ値 1. 55-1. 80 (2H, m) 2. 00-2. 20 (2H, m) 3. 20-3. 60 (3H, m) 4. 00-4. 20 (2H, m) 7. 12 (1H, d-d, J=2, 8. 5Hz) 7. 50 (1H, d, J=2Hz) 7. 82 (1H, d, J=8. 5Hz) 8. 51 (2H, br-s)	6	NMR (DMSO-d ₆) δ値 7. 40 (1H, d, J=2Hz) 7. 80 (1H, d, J=2Hz) 8. 00 (2H, s)
3	NMR (DMSO-d ₆) δ値 1. 60-1. 80 (2H, m) 2. 10-2. 30 (2H, m) 3. 30-3. 50 (3H, m) 4. 10-4. 30 (2H, m) 7. 21 (1H, d-d, J=1, 7. 8Hz) 7. 36 (1H, d-d, J=8, 7. 8Hz) 7. 47 (1H, d-d, J=1, 1. 8Hz) 8. 50 (3H, br-s)	7	NMR (DMSO-d ₆) δ値 1. 85-2. 05 (2H, m) 2. 2-2. 4 (2H, m) 2. 80 (3H, s) 2. 82 (3H, s) 3. 5-3. 65 (2H, m) 3. 74 (1H, m) 4. 2-4. 3 (2H, m) 7. 00 (1H, d-d, J=2, 3. 8Hz) 7. 46 (1H, d, J=2. 3Hz) 7. 52 (1H, d, J=8. 8Hz)

8	NMR (CDCl ₃) δ値 1. 51 (18H, s) 2. 35-2. 52 (2H, m) 2. 89 (6H, s) 3. 23-3. 38 (2H, m) 4. 17 (2H, t, J=5. 5Hz) 5. 55 (1H, s) 7. 01 (1H, d-d, J=9, 2. 5Hz) 7. 31 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 91 (1H, d, J=9Hz)	10	NMR (CDCl ₃) δ値 1. 51 (18H, s) 1. 80-2. 05 (4H, m) 2. 10-2. 27 (2H, m) 2. 50 (1H, m)、2. 70 (1H, m) 2. 92 (1H, m) 3. 18 (1H, m) 3. 45 (1H, m) 3. 58 (1H, m) 3. 78 (1H, m) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 55 (1H, s) 7. 05 (1H, d-d, J=9, 2. 5Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 90 (1H, d, J=9Hz)
9	NMR (CDCl ₃) δ値 1. 00-1. 45 (5H, m) 1. 51 (18H, s) 1. 70 (1H, m) 1. 85-1. 95 (2H, m) 2. 07-2. 17 (2H, m) 2. 24-2. 40 (2H, m) 2. 59 (3H, s) 2. 90 (1H, m) 2. 97-3. 10 (2H, m) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 54 (1H, s) 7. 02 (1H, d-d, J=9, 2. 5Hz) 7. 32 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)	11	NMR (CDCl ₃) δ値 1. 51 (18H, s) 1. 50-1. 70 (2H, m) 1. 75-2. 10 (6H, m) 2. 16-2. 44 (1H, m) 2. 33 (6H, s) 2. 50-2. 62 (2H, m) 3. 00-3. 13 (2H, m) 4. 08 (2H, t, J=6. 5Hz) 5. 53 (1H, s) 7. 04 (1H, d-d, J=9, 2. 5Hz) 7. 33 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 85 (2H, s) 7. 89 (1H, d, J=9Hz)

12	NMR (CDCl ₃) δ値	1. 75-2. 25 (6H, m) 2. 32 (1H, m) 2. 52 (1H, m) 2. 85 (1H, m) 2. 94 (3H, s) 3. 07 (3H, s) 3. 22-3. 42 (2H, m) 3. 98-4. 18 (2H, m) 6. 30 (1H, m) 6. 78 (1H, m) 6. 94 (1H, m) 7. 02 (1H, d-d, J=9, 2. 5Hz) 7. 31 (1H, d, J=2. 5Hz) 7. 74 (1H, d, J=9Hz)
	NMR (DMSO-d ₆) δ値	
	1. 48 (18H, s) 7. 19 (1H, br-d, J=9Hz)	
	7. 46 (1H, s) 7. 40-7. 80 (2H, m) 7. 96 (2H, s) 12. 88 (1H, m)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	1. 94-2. 14 (4H, m) 3. 32-3. 40 (4H, m) 6. 50-6. 70 (2H, m) 7. 09 (1H, d-d, J=4. 5Hz) 7. 37 (1H, d, J=4Hz) 7. 47-7. 57 (2H, m)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	2. 29 (2H, m) 3. 78 (2H, t, J=6Hz) 4. 05 (3H, s) 4. 20 (2H, t, J=6Hz) 7. 00-7. 20 (3H, m) 7. 33-7. 50 (2H, m) 7. 96 (1H, d, J=9Hz) 8. 46 (1H, dd, J=9, 2Hz)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	4. 02 (2H, t, J=6Hz) 4. 45 (2H, t, J=6Hz) 7. 00 (1H, d, J=8Hz) 7. 16 (1H, m) 7. 38-7. 55 (2H, m) 7. 90 (1H, d, J=2Hz) 7. 97 (1H, d, J=8. 7Hz) 8. 53 (1H, d-d, J=1. 7, 8Hz)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	1. 44 (9H, s) 2. 13 (2H, m) 3. 41 (2H, t, J=7Hz) 3. 69 (2H, t, J=7Hz) 3. 90 (3H, s) 6. 76 (1H, d-d, J=9, 2Hz) 6. 93 (1H, d, J=9Hz) 7. 02 (1H, d, J=2Hz) 7. 78-7. 88 (2H, m) 7. 95 (1H, d, J=2Hz)	

18	NMR (CDCl ₃) δ値	1. 42 (9H, s) 2. 90 (2H, t, J=6Hz) 3. 93 (3H, s) 3. 94 (2H, t, J=6Hz) 7. 18 (1H, d, J=9Hz) 7. 60 (1H, d-d, J=9, 2Hz) 7. 83-8. 03 (3H, m) 8. 52 (1H, s)
	NMR (DMSO-d ₆) δ値	
	7. 24-7. 50 (2H, m) 7. 71 (1H, s)	
	7. 77 (1H, d, J=8Hz) 8. 03 (1H, d, J=5Hz) 8. 26 (1H, d, J=4Hz)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	7. 24-7. 50 (2H, m) 7. 71 (1H, s)	
	7. 77 (1H, d, J=8Hz) 8. 03 (1H, d, J=5Hz) 8. 26 (1H, d, J=4Hz)	
	NMR (CDCl ₃) δ値	
	7. 24-7. 50 (2H, m) 7. 71 (1H, s)	
	7. 77 (1H, d, J=8Hz) 8. 03 (1H, d, J=5Hz) 8. 26 (1H, d, J=4Hz)	

実施例 136

2-アミノチオフェノール3g、2-カルボキシチオフェン4. 4g及び五酸化リン5. 1gをメタンスルホン酸40gに加え、窒素雰囲気下、70℃で8時間加熱攪拌した。氷水にあけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、浴媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：n-ヘキサン=1:1）で精製後、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状品の2-(2-チエニル)ベンズチアゾール3. 5gを得た。

融点：97. 5~98℃

実施例 137

窒素雰囲気下、五酸化リン8g及びメタンスルホン酸80gの混合物に、o-アニス酸4g及び3, 4-ジアミノベンゾトリフルオライド4gを加え80℃で12時間加熱攪拌した。氷水にあけ

水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、析出品を沪取、水洗乾燥した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1:1）で精製後、酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶し、白色粉末の2-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール4.3gを得た。

融点：205～206.5℃

実施例136及び137と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～84、87～135の化合物を得る。

実施例138

窒素雰囲気下、2-アミノ-5-エトキシチオフェノール6.9g、2-ホルミルビロール3.4g及び粉碎したモレキュラーシーブス4入6gをピリジン60mlに加え、室温にて2日間搅拌した。冰水にあけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水、5%塩酸水、饱和重曹水、饱和

実施例138及び139と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～94、96～128、130～135の化合物を得る。

実施例140

3-プロモ-4-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルチオベンゾイルアミノ)ベンゾニトリル1.48gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、1.1.3.3-テトラメチルグルグアニジン0.89gを加え、100℃で1.5時間加热搅拌した。減圧下濃縮後、残渣にエタノールを加え、析出晶を沪取し、エタノールより再結晶し無色針状晶の2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-シアノベンズチアゾール0.93gを得た。

融点：164～165℃

実施例140と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例33～85、109～123、125～130、135の化合物を得る。

食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製後、エタノールより再結晶し淡褐色プリズム晶の2-(2-ビロリル)-6-エトキシベンズチアゾール2.1gを得た。

融点：142.5～143.5℃

実施例139

4-クロロ-0-フェニレンジアミン2g及び3-チオフェンアルデヒド1.57gをエタノール20mlに加え、6時間加热還流した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1:1）で精製し、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し淡褐色粉末の2-(3-チエニル)-6-クロロベンズイミダゾール0.6gを得た。

融点：237～238℃

実施例141

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2.4gを濃塩酸10mlに50～60℃で溶解させ、同温度で3-ニトロ-4-(2-テノイルアミノ)-ベンゾトリフルオライド1gを添加した。更に1時間加热還流後、冷却し析出晶を沪取した。得られた結晶を氷に懸濁させ、饱和重曹水で中和した。析出晶を沪取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1:1）で精製した。塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.6gを得た。

融点：191.5～192.5℃

実施例141と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例34、86～92、94～108、131～134の化合物を得る。

実施例142

2-クロロメチル-6-クロロベンズイミダゾール 1 g、2-メルカブトビリジン 0.72 g 及び炭酸カリウム 0.83 g をアセトン 30 mL に加え 0.5 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 1 N 水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄後、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 1 : 1）で精製した。塩酸／エタノールを加え、塩酸塩とした後イソプロパノールより再結晶し、白色粉末の 2-(2-ビリジルメルカブトメチル)-6-クロロベンズイミダゾール・塩酸塩 0.65 g を得た。

融点：184.5～194.5 ℃（分解）

NMR: δ (DMSO-d₆) :

4.97 (2H, s)

7.20 (1H, m)

末の 2-(4-ジメチルアミノビペリジニル)-6-(o-クロロベンジロキシ)-ベンズチアゾール・塩酸塩 0.12 g を得た。

融点：244～245 ℃

実施例 144

2-(2-チエニル)-6-ヒドロキシベンズイミダゾール 2.2 g のジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60% 油性) 0.49 g を加え室温下 2 時間攪拌した。氷冷下ジメチルチオカルバモイルクロライト 1.5 g を加え室温下、終夜攪拌した。氷水にあけ析出晶を沪取、乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 20 : 1）で精製した。クロロホルム-ジエチルエーテルより再結晶し、淡黄色粉末の 2-(2-チエニル)-6-(ジメチルチオカルバモイルオキシ)-ベンズイミダゾール 0.7 g を得た。

融点：113～117 ℃

7.52 (1H, br-d, J = 8 Hz)
7.57 (1H, d-d, J = 2, 8, 5 Hz)
7.75 (1H, m)
7.82 (1H, d, J = 8, 5 Hz)
7.90 (1H, d, J = 2 Hz)
8.46 (1H, m)

実施例 143

2-(4-ジメチルアミノビペリジニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール・臭素酸塩 1 g、o-クロロベンジルクロライド 0.5 g、DBU 1 g をイソプロピルアルコール 30 mL に加え 8 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 20 : 1 → 8 : 1）で精製し、塩酸を加え減圧下、濃縮乾固した。含水イソプロピルアルコールより再結晶し、白色粉

実施例 143 及び 147 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 11、18、19、20、29、30、33、34、38、39、40、41、50、55、60、62～69、80、81、82、83、99、120、129、130、132、135 の化合物を得る。

実施例 145

2-(2-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール 4 g、1-プロモ-3-クロロプロパン 4.9 g 及び DBU 4.7 g をイソプロピルアルコール 100 mL に加え 12 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 5% 水酸化ナトリウム、水で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：n-ヘキサン = 1 : 1）で精製し、2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-クロロプロポキシ)ベン

ズチアゾールの白色粉末3. 3 gを得た。

NMR: δ (CDCl₃) :

2. 29 (2H, m)
3. 78 (2H, t, J = 6 Hz)
4. 05 (3H, s)
4. 20 (2H, t, J = 6 Hz)
7. 00 - 7. 20 (3H, m)
7. 33 - 7. 50 (2H, m)
7. 96 (1H, d, J = 9 Hz)
8. 46 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz)

実施例 146

2-(2-メトキシフェニル)-6-(3-クロロプロポポキシ)ベンズチアゾール 0. 5 g 及び 水化ナトリウム 1 g をアセトン 10 mL に加え、1 時間加熱還流した。炭酸カリウム 1 g 及びジエタノールアミン 0. 8 g を加え、更に 40 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥

クロロベンジルクロライド 0. 38 g を滴下後、室温下 24 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 15:1) で精製後、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶し、淡オレンジ色針状晶の 2-(4-ジメチルアミノビペリジニル)-5-(o-クロロベンジルアミノ)-6-エトキシベンズチアゾール 0. 07 gを得た。

融点: 158. 5 ~ 161. 5 °C

実施例 147 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 2、4、12、14 ~ 23、26、28 ~ 32、36、37、38、41、55、62、63、74、113 の化合物を得る。

実施例 148

2-(4-ジメチルアミノビペリジノ)-4-

(硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 10:1) で精製後、*n*-ヘキサン-エーテルより再結晶し、無色ブリズム晶の 2-(2-メトキシフェニル)-6-(N,N-ジエタノールアミノプロポキシ)-ベンズチアゾール 150 mgを得た。

融点: 83 ~ 85. 5 °C

実施例 146 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 36、38、39、41、55、62 ~ 64、67、68、69、83 の化合物を得る。

実施例 147

2-(4-ジメチルアミノビペリジニル)-5-アミノ-6-エトキシベンズチアゾール 0. 64 g のジメチルホルムアミド溶液 (15 mL) に水素化ナトリウム (60% 油性) 0. 12 g を窒素雰囲気下加え、室温下 15 分攪拌した。o-

アミノ-6-ヒドロキシベンズチアゾール 1. 7 g をエタノール 30 mL に加え無水酢酸 1. 5 mL を加え室温下、終夜攪拌した。減圧下濃縮後炭酸カリウム 2 g、メタノール 50 mL を加え 2 時間、室温にて攪拌した。炭酸カリウムを沪去後、濃縮し、水に溶解後、酢酸で pH を 8 ~ 9 にし、析出品を沪取した。含水メタノールより再結晶し無色針状晶の 2-(4-ジメチルアミノビペリジノ)-4-アセトアミド-6-ヒドロキシベンズチアゾール 1. 3 gを得た。

融点: 230 ~ 232 °C

実施例 148 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 3、10、11、18、20、24 ~ 26、75、76、111 の化合物を得る。

実施例 149

2-(o-メトキシフェニル)-6-アセトアミドベンズチアゾール 1. 1 g を無水テトラヒドロフラン 30 mL に溶解させ、窒素雰囲気下、水素

化リチウムアルミニウム 0. 33 g を加え、30 分間加熱還流した。冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え攪拌後、クロロホルムを加えてセライト沪過し、母液をクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、塩化メチレン-*n*-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶の 2-(o-メトキシフェニル)-6-エチルアミノベンズチアゾール 0. 85 g を得た。

融点：146. 5-147. 5°C

実施例 149 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 12、14-20、28-32、36、37、41、55、62、63、74 の化合物を得る。実施例 150

2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 0. 4 g、1-ブロモ-3-クロロプロパン 2. 02 g 及び炭酸ナ

7. 78-7. 88 (2H, m)

7. 95 (1H, d, J = 2 Hz)

実施例 151

2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 1 g を塩化メチレン 30 mL に溶解し、トリエチルアミン 0. 71 g を加えた。室温攪拌下、3-クロロプロピオニルクロライド 0. 45 g を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、淡黄色粉末の 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-[3-クロロプロピオニルアミノ]ベンズチアゾール 0. 58 g を得た。

NMR: δ (CDCl₃) :

1. 42 (9H, s)

2. 90 (2H, t, J = 6 Hz)

3. 93 (3H, s)

3. 94 (2H, t, J = 6 Hz)

トリウム 1. 36 g をエタノール 12 mL に加え、10 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸ナトリウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 4）で精製し、淡褐色油状物の 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(3-クロロプロピルアミノ)ベンズチアゾール 0. 4 g を得た。

NMR: δ (CDCl₃) :

1. 44 (9H, s)

2. 13 (2H, m)

3. 41 (2H, t, J = 7 Hz)

3. 69 (2H, t, J = 7 Hz)

3. 90 (3H, s)

6. 76 (1H, d-d, J = 9, 2 Hz)

6. 93 (1H, d, J = 9 Hz)

7. 02 (1H, d, J = 2 Hz)

7. 18 (1H, d, J = 9 Hz)

7. 60 (1H, d-d, J = 9, 2 Hz)

7. 83-8. 03 (3H, m)

8. 52 (1H, s)

実施例 152

2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(3-クロロプロピルアミノ)ベンズチアゾール 0. 38 g、沃化ナトリウム 0. 29 g 及び 4-ジメチルアミノビペリジン 0. 13 g をジメチルホルムアミド 10 mL に加え 130°C で 1 時間、加熱攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール：アンモニア水 = 100 : 10 : 1）で精製した。エタノール中フマル酸塩とした後、エタノールで再結晶し、黄色粉末の 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブ

チルフェニル) - 6 - [3 - (4-ジメチルアミノビペリジニル) プロピルアミノ] ベンズチアゾール・フマル酸塩 0. 26 g を得た。

融点: 185~187°C

実施例 153

2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - [(3-クロロプロピオニル) アミノ] ベンズチアゾール 0. 75 g、沃化ナトリウム 0. 56 g 及び 4-ジメチルアミノビペリジン 0. 26 g をアセトニトリル 20 mL に加え 50°C で 3 時間、加热攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: アンモニア水 = 50 : 10 : 1) で精製した。酢酸エチル- n - ヘキサンより再結晶し、白色粉末の 2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル)

化メチレン: n - ヘキサン = 5 : 1) で精製後、酢酸エチル- n - ヘキサン = 5 : 1 で精製し、淡黄色粉末の 2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ホルミルベンズチアゾール 0. 4 g を得た。

融点: 161~162°C

実施例 155

2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ホルミルベンズチアゾール 0. 37 g を塩化メチレン 3 mL - メタノール 6 mL の混合溶媒に加え、室温下、水素化ホウ素ナトリウム 43 mg を加えた。1 時間室温にて攪拌後、減圧濃縮した。残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、酢酸エチル- n - ヘキサン = 1 : 10 より再結晶し、淡黄色針状品の 2 - (4-メトキシ-3 - t - ブ

- 6 - [3 - (4-ジメチルアミノビペリジニル) プロピオニルアミノ] ベンズチアゾール 0. 40 g を得た。

融点: 101~103°C

実施例 152 及び 153 と同様にして適当な山梶原料を用いて、前記実施例 37、75 の化合物を得る。

実施例 154

2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - シアノベンズチアゾール 0. 92 g をトルエン 30 mL に溶解し、-60°C でジイソブチルアルミニウムハイドライド (1. 5 N、トルエン中) を滴下した。滴下終了後、30 分をかけ室温まで昇温した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、5% 塩酸水溶液で酸性にした後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩

チルフェニル) - 6 - ヒドロキシメチルベンズチアゾール 0. 25 g を得た。

融点: 147~148°C

実施例 156

2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - ヒドロキシメチルベンズチアゾール 0. 2 g を塩化チオニル 6 mL に加え、室温下、1 時間攪拌した。減圧濃縮後、乾燥クロロホルムを加え 3 回共沸した。得られた 2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - クロロメチルベンズチアゾールを含む残渣に s - プロリノール 60 mg、DBU 90 mg 及びイソプロビルアルコール 6 mL を加え 3 時間、加热還流した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20 : 1) で精製した。n - ヘキサンより再結晶し、無色針状品の 2 - (4-メトキシ-3 - t - ブチルフェニル) - 6 - [(2-s-ヒドロキシメチルビロリジル) メチ

ル】ベンズチアゾール0.15gを得た。

融点: 134~135°C

実施例157

2-(o-メトキシフェニル)-6-シアノベンズチアゾール0.5gを無水エタノール15ml及び無水クロロホルム30mlに溶解させ、氷冷下、塩酸ガスを吹き込み飽和させ、5°Cで24時間攪拌した。5N水酸化ナトリウムで水溶液にあけ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をクロロホルム15mlに溶解させ、o-クロロベンジルアミン0.7gを加え、エタノール15ml、塩酸/エタノール1mlを加え、4時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール

シアノプロポキシ)ベンズチアゾール4.2gを得た。

融点: 135~137°C

実施例159

2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-エトキシ-3-イミノプロポキシ)ベンズチアゾール0.55gをエタノール30mlに溶解させ、ジメチルアミン・塩酸塩110mgを加え、室温下終夜攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出晶を沪取した。イソプロビルアルコール-ジエチルエーテルより再結晶し淡緑色粉末の2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-ジメチルアミノ-3-イミノプロポキシ)ベンズチアゾール・塩酸塩0.5gを得た。

融点: 247~250°C

実施例159と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例65の化合物を得る。

=20:1→8:1)で精製し、クロロホルムより再結晶し、白色粉末の2-(o-メトキシフェニル)-6-[N¹-(o-クロロベンジル)アミジノ]ベンズチアゾール18mgを得た。

融点: 275~277°C(分解)

実施例158

2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール4g、4-ブロモブチロニトリル2g及びDBU 2.1gをイソプロビルアルコール50mlに溶解し、5時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:ローヘキサン=3:1)で精製後、ローヘキサン-酢酸エチルより再結晶して、無色針状品の2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-(3-

実施例160

2-(o-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール0.9g、3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジルクロライド1.1g、炭酸カリウム1gをアセトン20mlに加え4時間加熱還流した。減圧濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒を留去した。残渣に塩化メチレン-ローヘキサンを加え、結晶化させ沪取した。酢酸エチル-ローヘキサンより再結晶し淡黄色リン片状晶の2-(o-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-7-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)ベンズチアゾール0.7gを得た。

融点: 225~226.5°C

実施例161

2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-ジ

メチルチオカルバモイルオキシベンズチアゾールをジフェニルエーテル200mgに加え、2時間加热還流した。冷後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製した。酢酸エチル-ジエチルエーテル-1:1より再結晶し、白色粉末の2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-(ジメチルカルバモイルチオ)ベンズチアゾール7.04gを得た。

融点：155~156℃

実施例161と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例100の化合物を得る。

実施例162

2-(2-チエニル)-6-アミノベンズイミダゾール・2塩酸塩240mgに飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出し、減圧下溶媒を留去した。残渣に2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン110mg及び酢酸6滴を加え、80℃で2時間加热攪拌した。酢酸を留去後、飽和重曹水を加え塩

化メチレンで抽出した。有機層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製し、塩化メチレン-ジエチルエーテルより再結晶して白色粉末の2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリル)ベンズイミダゾール120mgを得た。

融点：171~172℃

実施例163

2-(2-チエニル)-6-アミノベンズイミダゾール・2塩酸塩390mgをエタノール12mlに加え、炭酸ナトリウム1.7g及び1,4-ジプロモブタン2.89gを加え1時間加热還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=50:1）で精製し、塩

化メチレン：n-ヘキサン=1:2より再結晶して白色粉末の2-(2-チエニル)-6-(1-ピロリジニル)ベンズイミダゾール160mgを得た。

融点：230℃（分解）

NMR: δ (CDCl₃) :

1. 94-2. 14 (4H, m)
3. 32-3. 40 (4H, m)
6. 50-6. 70 (2H, m)
7. 09 (1H, d-d, J=4, 5Hz)
7. 37 (1H, d, J=4Hz)
7. 47-7. 57 (2H, m)

実施例163と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例16の化合物を得る。

実施例164

2-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.6gをDMF20mlに溶解させ、水素化ナトリウム（60%油性）

0.11gを加え室温下、20分攪拌した。室温にて沃化メチル0.48gを滴下後40℃で2時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥（硫酸マグネシウム）し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：n-ヘキサン=2:1）で精製し、Rf=0.5及び0.6[TLC上（シリカゲル：塩化メチレン）]をそれぞれ分取し、Rf=0.5のほうをジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し白色粉末の1-メチル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール

80mgを得た。

融点：145℃（昇華）

Rf=0.6のほうを塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し淡黄色粉末の1-メチル-2-(2-チエニル)-5-トリフルオロメチルベン

ズイミダゾール 160 mgを得た。

融点: 129~130°C

実施例 164 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 91、103~108 の化合物を得る。

実施例 165

2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール 2 g、N,N-ジメチルアミノプロピルクロライド 1.2 g 及び DBU 1.6 g をイソプロピルアルコール 50 mL に加え、3 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 20:1) で精製後、蔵酸塩とし、含水エタノールより再結晶し、白色粉末の 2-(2-ジメチルアミノプロポキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール・蔵酸

で精製後、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の 2-(2-クロロエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール 5 g を得た。

NMR: δ (CDCl₃):

4.02 (2H, t, J = 6 Hz)
4.45 (2H, t, J = 6 Hz)
7.00 (1H, d, J = 8 Hz)
7.16 (1H, m)
7.38-7.55 (2H, m)
7.90 (1H, d, J = 2 Hz)
7.97 (1H, d, J = 8.7 Hz)
8.53 (1H, d-d, J = 1.7, 8 Hz)

実施例 167

2-(2-クロロエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール 1 g、メチルアミン (40% 溶液) 20 mL をエタノール 20 mL に加え、60~70°C で 5 時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後、

塩 2 g を得た。

融点: 199.5~201.5°C

実施例 165 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 35~44、46~54、86~88、109~117、120、121、124~128、135 の化合物を得る。

実施例 166

2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール 6 g、炭酸カリウム 4.14 g をアセトニトリル-水 = 1:1 (100 mL) に加え、5 分間、加熱還流した。更に 1-クロロ-2-プロモエタン 5.8 mL を加え、10 時間加熱還流した。更に炭酸カリウム 2 g、1-クロロ-2-プロモエタン 5.8 g を加え、4 時間加熱還流した。冷後、析出晶を沪取し、クロロホルムに溶解後、クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン)

で精製後、塩化メチレン-n-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の 2-(2-クロロエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール 5 g を得た。

残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 10:1) で精製し、アセトン中、蔵酸塩とした。含水エタノールより再結晶し、白色粉末の 2-(2-メチルアミノエトキシフェニル)-6-クロロベンズチアゾール・蔵酸塩 0.55 g を得た。

融点: 226.0~227.0°C (分解)

実施例 167 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 43~51、53、54、120、121 の化合物を得る。

実施例 168

2-(4-アセトアミドビペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール 2 g を 6 N 塩酸 30 mL に加え、5 時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固後、残渣を含水エタノールより再結晶し淡黄色リン片状晶の 2-(4-アミノビペリジノ)-6-クロ

ロベンズチアゾール・塩酸塩 1 g を得た。

融点: 300℃以上

NMR: δ (DMSO-d₆):

1. 55 - 1. 7 (2H, m)
2. 0 - 2. 2 (2H, m)
3. 15 - 3. 4 (2H, m)
4. 1 - 4. 2 (2H, m)
7. 32 (1H, d-d, J = 2, 2, 8, 6 Hz)
7. 46 (1H, d, J = 8, 6 Hz)
7. 92 (1H, d, J = 2, 1 Hz)

実施例 169

2-(4-アミノビペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩 0.9 g 及び 35% ホルマリン 1 頃を 98% 鎌酸 5 頃に加え、100℃、5 時間加熱攪拌した。減圧下濃縮後残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留

クロロホルムを加えて、不溶物を沪去した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を併せて水洗乾燥 (硫酸ナトリウム) した。減圧濃縮後、メタノール-n-ヘキサンより再結晶し、灰色粉末の 2-(4-カルボベンジロキシビペラジニル)-6-アミノベンズチアゾール 5.6 g を得た。

融点: 126~129℃

実施例 171

2-(o-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズチアゾール 4.6 g, SnCl₂ · 2H₂O 20 g を濃塩酸 100 頃に加え、80℃で 1 時間加熱攪拌した。冰水にあけ、水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶し淡黄色リン片状晶の 2-(o-メトキシフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 4 g を得た。

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20:1) で精製した。塩酸を加え、濃縮乾固後、エタノール-n-ヘキサンより再結晶して白色粉末の 2-(4-ジメチルアミノビペリジノ)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩 0.71 g を得た。

融点: 285℃ (分解)

実施例 169 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 12、15~20、28~32、36、37、43~52、55、62、63、67~69、74、75、76、113、120、121 の化合物を得る。

実施例 170

2-(4-カルボベンジロキシビペラジニル)-6-ニトロベンズチアゾール 8 g, SnCl₂ · 2H₂O 23 g を無水エタノール 200 頃に加え、窒素雰囲気下 70~80℃で 2 時間加熱攪拌した。冷後、水にあけ、飽和重曹水で中和後、

融点: 183.5~185℃

実施例 172

2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-ニトロベンズチアゾール 0.96 g を酢酸 50 頃に懸濁し、10% パラジウム炭素 0.3 g を加えた。80℃に常圧下、1 時間、接触水素添加後、触媒を沪去し沪液を減圧下濃縮した。飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、酢酸エチル-*n*-ヘキサン-1:5 で再結晶し、白色粉末の 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール 0.5 g を得た。

融点: 150~151℃

実施例 170、171 及び 172 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 29、30、

31及び131の化合物を得る。

実施例173

2-(2-メトキシフェニル)-6-エトキシベンズチアゾール3.4gを47%臭化水素酸水40mlに加え4時間加熱還流した。水にあけ折出晶を沪取した。含水エタノールより再結晶し、淡黄色プリズム状晶の2-(2-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール2.3gを得た。

融点：190～195℃

実施例174

空素雰囲気下、無水ヘキサメチルフォリルトリアミド250mlにn-ブタンチオールを加え、メタノール-氷にて冷却下、n-ブチルリチウム(1.6N、n-ヘキサン中)160mlを滴下した。室温にて30分間攪拌後、2-(3.5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシベンズチアゾール35gの無水ヘキ

エニル)-6-ヒドロキシベンズイミダゾール2.6gを得た。

融点：202～205℃

実施例176

2-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール4gの塩化メチレン溶液40mlにBB_r₃の塩化メチレン溶液(1M溶液82ml)を氷冷下、滴下した。更に15時間加熱還流後、氷水にあけ水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム：メタノール=8:1の混液で抽出し、水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製し、ジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し、白色粉末の2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール0.8gを得た。

融点：264.5～265.5℃

サメチルフォスフォリルトリアミド溶液100mlに滴下した。同温度で30分攪拌後、70～80℃で6時間加熱攪拌した。水にあけ、酢酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥(硫酸ナトリウム)した。減圧下溶媒留去後、残渣にn-ヘキサンを加え結晶化し、粗結晶を沪取、酢酸エチル-*t*-ヘキサンより再結晶して、無色針状晶の2-(3.5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール2.9gを得た。

融点：289～291℃(分解)

実施例175

2-(2-チエニル)-6-メトキシベンズイミダゾール3.1gを47%臭化水素酸40mlに加え、3時間加熱攪拌した。冷後、析出晶を沪取し水に懸濁させ炭酸ナトリウムで中和し析出した結晶を沪取、水洗、乾燥した。エタノール-n-ヘキサンより再結晶し淡黄色粉末の2-(2-チ

実施例173～176と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例28、31、32、56、57、59～69、77、78、79、84、90、115、116、118、121、123の化合物を得る。

実施例177

2-(4-カルボベンジロキシビラジニル)-6-(o-クロロベンジルアミノ)ベンズチアゾール0.4gを1N塩酸50mlに加え18時間加熱還流した。冷後、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=8:1)で精製し、塩酸/エタノールを加え濃縮した。エタノール-ジエチルエーテルより再結晶し淡黄色粉末の2-ビペラジニル-6-(o-クロロベンジルアミノ)ベンズチアゾール・塩酸

塩 0.15 gを得た。

融点: 215~218°C (分解)

実施例 178

2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)ベンズチアゾール 1.5 g をメタンスルホン酸 20 mL に加え 90~100°C で 4 時間攪拌した。水にあけクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、*n*-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の 2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-エトキシベンズチアゾール 0.45 g を得た。

融点: 189~192°C (分解)

実施例 179

2-(2-ピロリル)-6-エトキシベンズチアゾール 1.1 g をジメチルホルムアミド 15 mL に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% 油

り 0.1% エチレンジアミン四酢酸・二ナトリウム塩 (EDTA・4Na) 添加にて採血を行ない速やかに多血小板血漿 (PRP) を分離した。続いてタイロード緩衝液 (50 mM トリス、0.1% EDTA、Ca (-)、Mg (-)、0.14% BSA 添加 pH 7.4) にて 2 回洗浄し同緩衝液に 300000/μL の血小板数に調整して懸滴した (EDTA-WP)。コラーゲンはシグマ社製タイプ I (ウシ皮膚由来) 4 mg を 83.5 mM の酢酸 0.25 mL に溶かし、8 mL の蒸留水を加え、4°C にて 2 分間超音波懸滴を行った後、上清 5 mL をとりコラーゲン溶液とした。化合物は可能な限り、 2×10^{-2} M 以上の濃度となるようにジメチルホルムアミド (DMF) にて溶解させた。通常、血小板凝集能の検査方法に用いられる血小板凝集トレーサー (二光バイオサイエンス) を利用して血小板浮遊液の濁度の変化をガラスキュベット越しに透過光の変化を記録し、血小板粘着度

性) 0.22 g を加えた。室温にて、0.5 時間攪拌後、沃化メチル 0.7 g を加え、室温にて終夜攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、減圧下、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、*n*-ヘキサンより再結晶し、無色針状晶の 2-[2-(N-メチル)ピロリル]-6-エトキシベンズチアゾール 0.4 g を得た。

融点 87~88°C

実施例 179 と同様にして適当な出発原料を用いて、前記実施例 79、80、81、82、84 の化合物を得る。

血小板粘着スクリーニング法

本方法は基本的にインビトロにおいて凝集反応が阻止された条件下において血小板がコラーゲン繊維に粘着してゆく過程を定量化しようとするものである。血小板機能が正常で且つ健康なヒトよ

を測定した。なお記録計の感度を通常の 5 倍の感度 (20 mV) として変化をトレースした。付属のガラスキュベットに EDTA-WP、200 μL を入れ、さらに化合物液 1 μL を添加して室温にて 5 分間インキュベートした後、血小板トレーサーにキュベットをセットし 37°C になるまで 1 分間待ちコラーゲン液 20 μL (50 μg/mL) 前後添加して、血小板粘着度を測定した。

抑制率 % は以下の方法で求めた。

$$\text{抑制率} \% = \frac{\text{対照群の透過度} - \text{投薬群の透過度}}{\text{対照群の透過度}} \times 100$$

結果を下記第 4 表に示す。

供試化合物

1. 2-(1-ビペラジニル)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩
2. 2-(3,5-ジメチル-1-ビペラジニル)-6-クロロベンズチアゾール・塩酸塩

ール・塩酸塩

27. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
28. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
29. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
30. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-ヒドロキシメチルベンズチアゾール
31. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-アミノベンズチアゾール

32. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ビロリジニル)メチル]ベンズチアゾール
33. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル)プロピルアミノ]ベンズチアゾール・2フマール酸塩
34. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-(3-ジメチルアミノプロパノイルアミノ)ベンズチアゾール
35. 2-(4-メトキシ-3-*t*-ブチルフェニル)-6-[3-(4-ジメチルアミノ-1-ビペリジニル)プロパノイルアミノ]ベンズチアゾール
36. 2-(4-ヒドロキシ-3-*t*-ブチルフェニル)ベンズチアゾール
37. 2-(1-メチル-2-ビロリル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール

38. 2-(1-メチル-2-ビロリル)-6-ジメチルアミノチオカルボニルオキシベンズチアゾール
39. 2-(1-メチル-2-ビロリル)-6-ジメチルアミノカルボニルチオベンズチアゾール
40. 2-(2-ビロリル)-6-[3-(2 α -ジメチルアミノカルボニル-1-ビロリジニル)プロポキシ]ベンズチアゾール
41. 2-(1-ベンチル-2-ビロリル)-6-ヒドロキシベンズチアゾール
42. 2-(2-チエニル)ベンズチアゾール
43. 2-(2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
44. 2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
45. 2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾ

ール

46. 1-エチル-2-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-クロロベンズイミダゾール
47. 2-(3-クロロアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・塩酸塩
48. 2-(3-トリフルオロメチルアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
49. 2-(3-メチルチオアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール・塩酸塩
50. 2-(N-メチル-3-クロロアニリノ)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
51. 2-(2-ピリジルチオメチル)-6-クロロベンズイミダゾール・塩酸塩
52. 2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
53. 2-(2-チエニル)-6-(1-ビロリジニル)ベンズイミダゾール

54. 2-(2-チエニル)-6-(1-ビロリル)ベンズイミダゾール
 55. 2-(2-チエニル)-6-[3-(5-シクロヘキシル-2-フリル)プロポキシ]ベンズイミダゾール
 56. 2-(2-チエニル)-6-(ジメチルアノカルボニルチオ)ベンズイミダゾール
 57. 1-メチル-2-(2-チエニル)-6-クロロベンズイミダゾール
 58. 1-アリル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
 59. 1-ペンチル-2-(2-チエニル)-6-トリフルオロメチルベンズイミダゾール
 60. 1-ベンジル-2-(2-チエニル)-6-クロロベンズイミダゾール -

第 4 表

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度 (モル) 1×10^{-4}	3×10^{-5}
1	78. 95	-
2	83. 65	-
3	94. 80	-
4	64. 80	-
5	83. 10	-
6	-	80. 70
7	-	84. 95
8	-	74. 50
9	-	58. 75
10	-	56. 05
11	-	73. 10
12	-	49. 90
13	-	66. 35
14	-	56. 40
15	-	78. 30

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度 (モル) 1×10^{-4}	3×10^{-5}
16	-	69. 75
17	-	76. 60
18	-	79. 15
19	-	79. 40
20	-	78. 05
21	-	63. 15
22	-	55. 55
23	-	76. 75
24	-	86. 90
25	-	46. 80
26	-	83. 45
27	-	76. 65
28	-	98. 80
29	-	89. 80
30	-	55. 75
31	-	52. 20

供試化合物	粘着抑制率(%)	
	濃度 (モル) 1×10^{-4}	3×10^{-5}
32	-	74. 50
33	-	95. 90
34	-	79. 25
35	-	88. 85
36	-	71. 60
37	-	61. 65
38	-	41. 95
39	-	47. 65
40	-	40. 80
41	-	50. 85
42	-	42. 40
43	-	50. 65
44	-	51. 40
45	-	44. 55
46	-	53. 80
47	-	60. 35

供試化合物	粘着抑制率 (%)	
	濃度 (モル) 1×10^{-4}	濃度 (モル) 3×10^{-5}
48	-	54.20
49	-	63.90
50	-	42.90
51	-	47.55
52	-	62.20
53	-	40.45
54	-	46.50
55	-	40.95
56	-	56.95
57	-	44.00
58	-	48.10
59	-	58.75
60	-	46.25

(以上)

代理人 弁理士 三枝英二



第1頁の続き

⑤Int. Cl. *	識別記号	序内整理番号
// C 07 D 235/18		8412-4C
235/30		8412-4C
277/66		7431-4C
277/82		7431-4C
401/12		7451-4C
409/00		9051-4C
417/00		9051-4C